

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

870

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, Joseph, Louis HIDDEN

Ancien Moniteur de Clinique Obstétricale à la Faculté de Paris

Né le 20 Mars 1927, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

195

CORTISONE ET STÉRILITÉ

Président : M. LACOMME, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, Joseph, Louis HIDDEN

Ancien Moniteur de Clinique Obstétricale à la Faculté de Paris

Né le 20 Mars 1927, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

195

**CORTISONE
ET STÉRILITÉ**

Président : M. LACOMME, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FINCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.	MM.
Anatomie	Neurologie
{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i>	{ LHERMITTE (F.)
{ CABROL (C.)	{ GRASSET (J.)
{ DEBEVRE (J.)	{ LE LORIER (G.)
{ OLIVIER (G.)	{ LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique	Obstétrique
{ GAUTHIER-VILLARS	{ MERGER (R.)
{ (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>	{ MORIN (P.)
{ BUSSET (F.)	{ RAVINA (J.)
{ GOUYGOU (Ch.)	{ ROBÉY (M.)
Bactériologie	Ophtalmologie
{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>	{ BRÉGEAT (P.)
{ CHRISTOL (D.)	{ DESVIGNES (P.)
Biochimie médicale	Orthopédie
{ ÉTTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i>	{ JUDET (R.)
{ DESGREZ (P.)	Oto-rhino-
{ POLONOVSKI (J.)	laryngologie
{ SCHAPIRA (R.)	{ AUBRY (M.)
Biologie médicale	{ MADURO (R.)
BOURLIÈRE (F.)	Parasitologie
Dermato-	{ BRUMPT (L.-C.)
Syphiligraphie	{ CHABAUD (A.)
Embryologie	{ ABOULKER (P.)
Tuchmann-Duplessis (H.)	{ BARCAT (J.)
Histologie	{ BAUMANN (J.)
{ COUJARD (R.)	{ CAUCHOIX (J.)
{ N...	{ DUBOST (C.)
{ N...	{ FAUREL (J.)
Hydrologie	Pathologie
{ CORNET (A.)	chirurgicale
Hygiène	{ FLABEAU (F.)
{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i>	{ GERMAIN (A.)
{ DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>	{ GOSSET (J.)
Maladies infectieuses	{ LAURENCE (G.)
{ BASTIN (R.)	{ LORTAT-JACOB (J.)
Médecine légale	{ MATHEY (J.)
{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i>	{ OLIVIER (Cl.)
{ GAULTIER (M.)	{ POILLEUX (F.)
{ HADENGUE (A.)	{ THOMERET (G.)
Médecine du travail	{ VERNE (J.-M.)
ALBAHARY (C.)	Pathologie expérimentale
Neuro-chirurgie	{ LOEPER (J.)
DAVID (M.)	{ MAURICE (P.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BOLDIN (G.)	Pharmacologie . . .	{ CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i> LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOLVIER (J.-B.)	Physiologie . . .	{ BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i> PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
	BRICAIRE (H.)		
	BRISSAUD (H.)		
	CASTAIGNE (P.)	Physique médicale	{ DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i> GOUGEROT (L.)
	CONTE (M.)		
	DEROT (M.)	Pneumo- Phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	DOMART (A.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	LAMOTTE (M.)	Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
	LAROCHE (C.-P.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	MACREZ (Cl.)	Stomatologie . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.)
	MILLIEZ (P.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	PÉQUIGNOT (H.)	Urologie	KUSS (R.)
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	ROYER (P.)		
Pédiatrie	THIEFFRY (St.)		
	TURIAF (J.)		
	WOLFROMM (R.)		
	N...		
	JOSEPH (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	LÉGER (L.)		
	PADOVANI (P.)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	ROUX (M.)		
	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
	KOURILSKY (R.)		
Clinique neurologique . .	MARCHAL (G.)		
	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires } Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LACOMME

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique Obstétricale
à la Faculté de Médecine de Paris
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris
Membre de l'Académie Nationale de Médecine

*En témoignage de reconnaissance pour
le très grand honneur qu'il nous a fait en
acceptant la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LÉVY-SOLAL

Grand-Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de Clinique Obstétricale

à la Faculté de Médecine de Paris

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

*Qui nous a accueilli dans son service de
la Maternité Baudelocque comme Moniteur.*

En témoignage de gratitude pour l'affectueux attachement qu'il a toujours bien voulu nous témoigner ainsi qu'à notre famille.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A.-J. BRET

Chevalier de la Légion d'Honneur

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris
et du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

*Il nous a fait le grand honneur de nous
accepter comme Interne dans son service
et de nous confier ce travail qui lui est
cher.*

*Qu'il veuille bien trouver ici la modeste
preuve de notre très respectueux et recon-
naissant attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MORIN

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

*Qu'il daigne trouver ici le souvenir
reconnaisant et respectueux des deux
années pendant lesquelles il a bien voulu
nous confier le poste d'Interne dans son
service de l'Hôpital de Neuilly (1954-1955).*

A MONSIEUR LE DOCTEUR M.-PH. TORRE

Ancien Chef de Clinique Obstétricale à la Faculté de Médecine de Paris
Gynécologue-Accoucheur de l'Hôpital de Neuilly-sur-Seine
et du British Hospital

Qu'il trouve dans cette dédicace l'hommage de notre reconnaissance pour la confiance et l'amitié dont il nous a honoré pendant deux années d'Internat passées sous sa direction (1956-1957).

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. SIMEON

Officier de la Légion d'Honneur

Médecin en Chef de Première Classe
du Service de Santé de la Marine (C.R.)

Chirurgien des Hôpitaux de la Marine

Membre Associé de l'Académie de Chirurgie

Nous ne voulons pas oublier la sollicitude avec laquelle il a toujours accueilli les médecins de réserve ; il a guidé nos premier cas chirurgicaux et nous a confié le service de Gynécologie-Obstétrique de l'Hôpital Maritime de Cherbourg (1953).

Nous souhaitons que cette modeste dédicace lui apporte le témoignage de notre fidèle et respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. LEGROS

Ancien Interne des Hôpitaux de la Région de Paris
Gynécologue-Accoucheur Adjoint
du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

*En reconnaissance pour l'intérêt qu'il
nous a témoigné et le très précieux con-
cours qu'il nous a apporté dans l'élabo-
ration de ce travail.*

A MES AMIS ET COLLÈGUES
DES HOPITAUX DE LA RÉGION DE PARIS

En 1938, KENDALL isolait au milieu des produits sécrétés par la cortico-surrénale, une hormone qu'il appelait le composé E. Ce corps nouveau pouvait être classé dans le groupe des hormones stéroïdes, c'est-à-dire des corps dont la formule chimique s'apparente à celle du cholestérol. Cette formule se définit chimiquement comme :

« La 17-hydroxy-11-déhydrocorticostérone »

Par la suite, REICHSTEIN synthétisait ce corps ; puis en 1946, SARETT et ses Collaborateurs arrivaient à mettre au point un procédé de synthèse semi-industrielle : ce procédé a d'ailleurs été souvent amélioré depuis ; mais c'est à sa découverte que l'on doit la possibilité de production industrielle de la cortisone, et par suite son entrée dans l'arsenal thérapeutique, grâce d'une part à la possibilité de production à grande échelle, et d'autre part à l'abaissement considérable de son prix de revient.

A la suite de la découverte de la cortisone, et dans la même grande famille des hormones stéroïdes furent découvertes :

— Tout d'abord l'hydrocortisone ou composé F de KENDALL — ou 17-hydroxy-corticostérone.

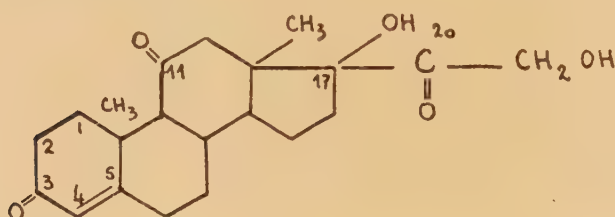
— Puis la delta-I-déhydrocortisone classée au Codex sous le nom de delta-cortisone et spécialisée en particulier sous le nom de *Cortancyl*.

— Enfin, la delta-I-déhydro-hydrocortisone connue au Codex sous le nom de delta-hydrocortisone appelée par les Américains Prednisolone, elle est spécialisée en France en particulier sous le nom d'*Hydrocortancyl*.

I. — RAPPEL CHIMIQUE DE LA CORTISONE ET DÉRIVÉS

Tous ces corps sont très voisins au point de vue chimique, ils appartiennent tous à la grande famille des hormones stéroïdes.

Si nous partons de la formule de la cortisone :



il est facile de voir les modifications chimiques des autres corps :

— Hydrocortisone ou 17-hydroxycorticostérone : remplacement de la fonction cétone du C 11 par une fonction alcool.

— Deltacortisone ou delta-1-déhydrocortisone : même formule que la cortisone mais avec une double liaison entre les C 1 et 2.

— Delta-hydrocortisone ou delta-1-déhydrohydrocortisone : association des deux modifications précédentes, c'est-à-dire remplacement de la fonction cétone du C 11 par une fonction alcool et double liaison entre les C 1 et 2.

II. — ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

Au point de vue pharmacologique, tous ces corps ont des propriétés sinon identiques tout au moins très voisines qui les ont fait classer dans les hormones protéino-glucidiques.

Nous résumerons très rapidement les propriétés générales de ces corps, car même dans l'utilisation très spécialisée de ces produits que nous étudierons plus loin, il est impossible de nier, et de passer sous silence leur action générale ; d'ailleurs nous verrons que très souvent on est amené soit à utiliser la voie générale, soit à utiliser l'association voie générale - voie locale.

On peut grouper leur action en plusieurs grands chapitres :

1) EFFETS METABOLIQUES

a) Action sur les hydrates de carbone et les protides :

— au niveau des muscles : réduction de la consommation du glucose, mais sans atteinte du taux du glycogène musculaire ;

— au niveau du foie, on note une augmentation des réserves glycogéniques, due en partie à la diminution de la glycogénolyse et surtout à l'exagération de la néoglycogénèse.

Cette néoglycogénèse s'effectue aux dépens des protides par exagération de leur catabolisme : l'augmentation de l'élimination de l'urée urinaire en est une preuve.

b) Action sur les lipides : augmentation de la résorption intestinale des lipides avec exagération de leur accumulation au niveau du foie et activation de leur dégradation.

c) Action sur les électrolytes : cortisone et hydrocortisone provoquent en principe une rétention sodique et une élimination accrue du potassium. Il peut s'en suivre une rétention d'eau. Par contre, ces phénomènes seraient beaucoup moins marqués, voire nuls, avec la delta-cortisone et la delta-hydrocortisone.

2) EFFETS HEMATOLOGIQUES

a) Sur la coagulation du sang : il semble que ces corps soient susceptibles d'augmenter le pouvoir coagulant du sang vraisemblablement par diminution du taux d'antithrombine.

b) Sur les éléments figurés du sang, on note :

— un accroissement marqué des cellules nucléées de la moelle osseuse — portant à la fois sur la lignée blanche (élévation du taux des polynucléaires neutrophiles) et sur la lignée rouge (très nette sur celle-ci, elle a permis à JOFFEY de leur attribuer des propriétés stimulantes de l'érythropoïèse) ;

— une chute marquée du taux des éosinophiles ;

— une chute du nombre des lymphocytes que HUNGERFORD a rattachée à l'action élective de ces corps pour les tissus lymphoïdes. INGLE, puis SANTISTEBAN et DOUGHERTY ont bien montré que les divers corticostéroïdes détruisaient électivement le tissu lymphoïde et que, sous leur influence, on voyait une notable diminution du volume des ganglions lymphatiques, du thymus et de la rate.

3) ACTION SUR LES GLANDES ENDOCRINES

La freination sur la sécrétion des hormones anté-hypophysaires explique l'action dépressive exercée sur les glandes sexuelles et surtout sur la cortico-surrénale.

Cette inhibition du cortex surrénal se traduira par une diminution de l'excrétion du taux des 17-cétostéroïdes, comme l'a montré MAC INTOSH. Nous aurons l'occasion d'y revenir longuement un peu plus loin.

4) L'ACTION SUR LE TUBE DIGESTIF

Elle se traduit par une très nette stimulation de la sécrétion gastrique en pepsine et acide : il faut donc redoubler de prudence et de surveillance, en particulier chez les malades ayant des antécédents gastriques.

Mais A. BERNARD a bien montré que chez les sujets à estomac normal, cette hyperchlorhydrie ne devait pas aboutir à la création d'un ulcère gastro-duodéal.

5) ACTION SUR LE PROCESSUS INFLAMMATOIRE

Les glyco-corticoïdes bloquent les réactions inflammatoires d'origine exogène ou endogène, qu'elles soient de nature hormonale, toxique ou infectieuse. Expérimentalement, si l'on suit l'action sur le granulome inflammatoire expérimental, on voit :

- réduction de l'exosérose ou extravasation du plasma par diminution de la perméabilité capillaire ;

- inhibition de la néovascularisation ;

- inhibition et modification de l'aspect des fibroblastes ;

- disparition totale de l'éosinophilie tissulaire ;

- augmentation de la mastocytose locale : les mastocytes sont très nombreux dans la partie profonde de l'abcès et montrent une sécrétion accrue d'une antihyaluronidase non spécifique ;

- dès le quatrième jour de l'évolution, apparition sur toute la surface externe du granulome de quantités très importantes de mucopolysaccharides sous forme de masses amorphes d'aspect mucinoïde très pauvres en cellules ;

- forte entrave à la formation des fibres collagènes, vraisemblablement due à l'inhibition globale de l'activité fibroblastogénétique.

Sur le plan clinique, cette action va se traduire par :

- réduction sensible des phénomènes hyperréactionnels : douleurs, tuméfactions, épanchements, éruptions, suintements, granulomes, fibroses... ;

- la normalisation de la température.

Sur le plan biologique, on note :

- augmentation de la résistance capillaire ;
- réduction de l'exosérose ;
- chute de l'éosinophilie sanguine et tissulaire ;
- normalisation de la vitesse de sédimentation et des taux sériques des mucopolysaccharides et de l'indice d'haptoglobine.

Une place toute particulière doit être faite à l'utilisation dans les affections tuberculeuses.

Au début de son utilisation, on l'a accusée d'aggraver, voire même de réveiller des foyers tuberculeux.

Actuellement, un certain nombre d'auteurs pensent qu'il est possible, sous certaines réserves, d'associer la corticothérapie au traitement antituberculeux classique. Il est nécessaire que celui-ci soit commencé avant le début de la corticothérapie et poursuivi pendant toute sa durée, voire même après. Ils pensent que la cortisone permet aux antibiotiques et à la chimiothérapie l'abord des foyers tuberculeux, en particulier lorsqu'ils sont enkystés ; de même, le traitement antituberculeux commencé avant la corticothérapie permettrait d'éviter une diffusion du processus infectieux.

Nous aurons l'occasion de voir un peu plus loin que les lésions tuberculeuses localisées à l'appareil génital de la femme peuvent elles aussi et pour les mêmes raisons bénéficier du même traitement.

Nous venons d'étudier très rapidement les propriétés étendues et variées des corticostéroïdes de la famille de la cortisone ; il faut bien savoir que ces mêmes propriétés, que l'on utilise au point de vue thérapeutique, peuvent devenir nocives ; la corticothérapie n'est pas exclue de dangers, parfois très importants, voire même vitaux, si elle est employée sans discernement et sans précautions ; c'est pourquoi nous allons envisager maintenant les dangers de la corticothérapie.

III. — LES DANGERS DU TRAITEMENT CORTISONIQUE

De nombreux auteurs ont attiré l'attention sur les dangers de la corticothérapie ; nous nous référerons à l'étude détaillée que le Professeur DE GENNES en a fait dans plusieurs publications [34].

1) LES MANIFESTATIONS D'HYPERCORTICISME

a) Le plus souvent, dans les traitements prolongés, on voit apparaître des petits signes d'hypercorticisme : léger engraissement à type tronculaire, élargissement du facies, vergetures, acné — tous signes

pouvant évoquer une forme mineure de maladie de Cushing, et pouvant se compléter chez la femme par un certain degré de virilisme (avec pilosité du type masculin, gravité de la voix, etc.) et une perturbation de la fonction menstruelle.

b) Dans d'autres cas, on voit apparaître une petite hypertension artérielle, pour laquelle on a parfois été obligé d'arrêter le traitement.

c) Plus souvent, on rencontre des œdèmes qui apparaissent presque inévitablement si l'on n'a pris la précaution de mettre la malade au régime désodé strict, ou si la malade, se lassant de ces précautions diététiques, prend des libertés avec son régime alimentaire.

Cette rétention du sodium se manifeste par une augmentation de poids, une élévation de la tension artérielle (liée à une augmentation de la masse sanguine), parfois même de la dyspnée et de l'oppression. Il est rare que l'on voie des tableaux de crise d'œdème aigu du poumon ou d'insuffisance ventriculaire gauche.

Ces œdèmes peuvent aussi survenir, même si le régime a été strictement suivi ; dans ces cas, il faut faire intervenir une cause rénale ou cardiaque associée, qui oblige formellement à suspendre le traitement cortisonique.

Il faudra toujours veiller à ce que l'équilibre électrolytique soit respecté ; en effet, il faut se méfier d'une forte déperdition du potassium qui, abandonnant le protoplasme cellulaire, s'infiltre dans les espaces interstitiels, et est éliminé dans les urines.

La prise journalière de 3 à 6 grammes de chlorure de potassium évitera de voir des troubles tels que asthénie profonde, ballonnement abdominal, constipation, troubles du rythme.

2) TROUBLES METABOLIQUES

Nous avons signalé, lors de l'étude pharmacologique, le pouvoir néoglycogénique : ce pouvoir crée souvent un léger effet diabétogène qui se manifeste par une augmentation de la résistance à l'insuline. Plus rarement, on peut rencontrer des formes plus graves avec hyperglycémie franche, avec ou sans glycosurie — mais sans aucun signe d'acidose. A un degré moindre, le traitement cortisonique aggravant le catabolisme protidique peut provoquer, outre la fonte musculaire et la perte de poids, un certain degré de fragilité cutanée et une légère ostéoporose.

L'anabolisme lipidique dû à la transformation du sucre en graisses entraîne souvent une élévation du cholestérol sanguin.

Nous tenons à rappeler qu'à plusieurs reprises BRET et ses Collaborateurs ont tout particulièrement insisté sur la nécessité absolue, avant de commencer tout traitement cortisonique, de rechercher minutieusement s'il n'existait pas un état diabétique ou paradiabétique même fruste préexistant qui pourrait être aggravé par la cortisone, et de pratiquer un bilan métabolique complet qui, à notre sens, devrait comporter glycémie et épreuve d'hyperglycémie provoquée, dosage des protides avec électrophorèse, étude des lipides et du cholestérol. C'est en renouvelant ces examens au cours et à la fin du traitement cortisonique que l'on pourra avoir la certitude que ce traitement est bien toléré.

3) LA CORTISONE ET LES INFECTIONS

Nous avons vu que la cortisone avait un très puissant effet anti-inflammatoire ; ce pouvoir qui est souvent employé au point de vue thérapeutique n'a pas que des avantages ; en effet, en même temps il empêche la création d'un barrage anti-infectieux et la création d'anti-corps, et l'on a craint que la cortisone laisse l'organisme sans défense devant l'assaut microbien.

On a décrit des aggravations redoutables au cours du traitement corticosonique ; on a publié des cas d'infections patentes ou latentes des broncho-pneumonies ou des pneumonies torpides, voire même des septicémies plus ou moins redoutables. Partant de ces constatations, bon nombre d'auteurs ont été amenés à préconiser l'association de traitements antibiotiques à la corticothérapie. Nous aurons à revenir plus loin sur l'association cortisone et antibiotiques en gynécologie et nous aurons l'occasion de montrer que cette association ne présente pas seulement un intérêt prophylactique contre le développement d'infections secondaires, mais que l'association est elle-même un moyen thérapeutique de très haute valeur.

4) LES ACCIDENTS DIGESTIFS

Nous avons déjà signalé que la cortisone provoquait une augmentation de la sécrétion gastrique en pepsine et en acide et avons cité les travaux du Professeur A. BERNARD montrant qu'en principe il n'y avait pas de danger de création d'un ulcère sur un estomac normal. La corticothérapie crée des risques chez des sujets porteurs de lésions anciennes ou méconnues.

Certains auteurs ont accusé la cortisone d'être capable de créer des perforations intestinales diastatiques se déroulant torpidement.

BONNET, dans une intervention à la Société de Gynécologie et d'Obstétrique de Paris [6], a attiré l'attention sur les dangers de perforation gastrique par la cortisone. « Dans mon observation, dit-il, la paroi gastrique entourant la perforation était d'aspect absolument normal et présentant la même souplesse que le reste de l'estomac, alors que dans les cas de perforation d'ulcère ancien, on constate toujours, autour de la perforation, une zone plus ou moins étendue où la paroi gastrique est indurée, calleuse, d'aspect œdémateux et dont la friabilité est telle que les fils de suture coupent souvent le tissu. C'est un aspect très spécial qui, à ma connaissance tout au moins, n'a jamais été signalé et qui doit être interprété comme tra- duisant bien la perforation d'un ulcère très récent et contemporain du traitement par la cortisone.

« J'ajoute, continuait-il, que si, dans mon observation, la perforation s'est manifestée de façon brutale, avec une symptomatologie analogue à celle des perforations habituelles, il est important de souligner que souvent cette perforation se présente avec une symptomatologie péritonéale très atténuée, pouvant dérouter médecins et chirurgiens non avertis de cette possibilité, de telle sorte que certaines de ces perforations n'ont été diagnostiquées qu'à l'autopsie. »

Il s'agit-là d'une constatation très importante qui montre bien que la corticothérapie n'est pas un traitement anodin qui peut être prescrit à la légère. Nous aurons l'occasion d'envisager un peu plus loin les précautions sévères qui doivent être prises avant de commencer ce traitement ; mais le fait d'attirer l'attention sur certains inconvénients ne doit pas non plus inciter à se priver d'un moyen thérapeutique nouveau dont l'efficacité n'est plus à démontrer.

5) ACCIDENTS THROMBO-EMBOLIQUES

Il semble que la cortisone élève le pouvoir coagulant du sang, et on a décrit, chez des malades alités, des accidents thrombo-emboliques à type le plus souvent de phlébites. En général le taux de prothrombine est voisin de la normale, mais on note de grosses perturbations du test de tolérance à l'héparine dans le sens d'une hypercoagulabilité. C'est pourquoi il est prudent de vérifier ce test et de conseiller la mobilisation active.

6) TROUBLES PSYCHIQUES

Très souvent la corticothérapie entraîne une certaine excitation psychique avec euphorie, tendance à la logorrhée, insomnie. Mais le

Professeur DELAY et LAURAS ont aussi décrit des états beaucoup plus graves à type de véritables psychoses.

Leur fréquence est variable, et certes si on les voit apparaître avec une plus grande fréquence pour des traitements très prolongés, ou à fortes doses, en règle générale il est impossible d'établir un parallélisme rigoureux entre les troubles et la dose totale de cortisone. En effet, il existe incontestablement des prédispositions psychiques personnelles ou héréditaires et la notion d'une psychose antérieure de quelque nature qu'elle soit doit faire émettre les plus grandes réserves sur les possibilités d'un traitement cortisonique. L'aspect clinique de ces « psychoses cortisoniques » est des plus variables ; cependant les formes les plus souvent rencontrées sont à type d'anxiété, d'idées d'incurabilité, de préoccupations, de culpabilité, d'excitation, d'instabilité, etc.

Leur apparition est souvent imprévisible, et récemment une femme de trente-deux ans, Mme G..., que nous traitons pour obturation tubaire, selon le schéma que nous développerons plus loin, a commencé à manifester vers le dixième jour des troubles à type d'hyperexcitation, nervosité, instabilité du caractère et comportement, avec crises importantes de larmes, idées d'incurabilité, de l'affection, etc. Toutes manifestations absolument rebelles aux traitements sédatifs classiques que nous avons associés, au point que nous avons été obligés de baisser de façon très importante la dose cortisonique, en ne donnant que des prescriptions qui pourraient passer plus pour un traitement de consolidation que pour un traitement d'attaque.

L'évolution en est aussi difficilement prévisible, parfois rapide, parfois très lente ; mais le passage à la chronicité est d'une extrême rareté.

Tels sont les dangers du traitement cortisonique. Nous avons vu en chemin les précautions à prendre et les restrictions qu'il fallait apporter à l'utilisation de cette thérapeutique. Il nous reste à voir maintenant les modalités d'application de ce traitement.

IV. — LA CORTICOTHÉRAPIE

MODES D'APPLICATION

Des quatre produits que nous avons considérés jusqu'à présent : cortisone, hydrocortisone, deltacortisone et deltahydrocortisone, nous n'avons jusqu'à présent guère employé les deux derniers. C'est pourquoi, dans la suite de cet exposé, il ne sera plus question que de

cortisone et d'hydrocortisone. Nous n'excluons pas définitivement deltacortisone et deltahydrocortisone ; mais ces produits sont nettement plus récents que les deux autres, et nous ne possédons qu'une expérience limitée à leur sujet : les études pharmacologiques faites montrent une très nette augmentation de leur pouvoir actif par rapport à leurs deux aînés, et il est possible que dans les années à venir ils détrônent cortisone et hydrocortisone ; mais pour l'instant notre expérience personnelle s'est bornée à ces deux derniers produits.

1) LA CORTISONE SEULE

a) Nous devons insister à nouveau sur les précautions à prendre avant de mettre en œuvre un traitement cortisonique.

- Dosage de la glycémie et de la glycosurie.
- Epreuve d'hyperglycémie provoquée.
- Dosage des protides sanguins et électrophorèse.
- Dosage d'urée sanguine.
- Dosage des lipides et du cholestérol.
- Tests de la crase sanguine.
- Radiographie pulmonaire.

b) D'autre part, durant tout le traitement, il faudra surveiller :

— Courbe de poids pour éviter une prise de poids trop rapide et courbe de diurèse.

- Tension artérielle qui ne doit pas s'élever notablement.
- Œdèmes tégumentaires, en particulier au niveau de la face.
- Glycosurie, glycémie et au besoin hyperglycémie provoquée.

c) Les doses de cortisone que nous avons employées sont en règle générale plus faibles que celles utilisées en rhumatologie. Notre schéma classique est le suivant :

—	Pendant	10 jours		100 mg de cortisone par jour		
—	»	10 jours		75 mg	»	»
—	»	10 jours		50 mg	»	»
—	»	10 jours		25 mg	»	»

Cependant ces doses ne représentent qu'un cadre et il faut savoir appliquer et les doses et la durée à chaque cas particulier. C'est ainsi que nous avons été parfois amenés à diminuer, soit la dose totale, soit les doses partielles, soit à modifier les durées respectives de chaque période. De même, dans des cas particuliers, il nous est arrivé d'être obligé de donner des doses voisines de celles utilisées en rhumatologie (300 à 400 mg *pro die*).

d) Il est indispensable, pendant la période du traitement, de préciser quelques règles hygiéno-diététiques :

— Régime déchloruré strict. Le régime de Kempner proposé par certains auteurs a le double inconvénient d'être mal toléré par le malade parce que très désagréable et mal toléré par l'organisme parce que dépourvu de protéines animales.

— Alimentation pauvre en corps gras et en hydrates de carbone, mais riche en protides animales pour compenser le catabolisme azoté exagéré.

— Addition d'un sel de potassium (chlorure ou citrate) à la dose de 1 à 6 grammes par jours pour compenser la déperdition potassique.

e) On peut essayer de réduire les effets secondaires de la cortisone :

— en cas de troubles gastro-intestinaux, en ajoutant des neutralisants de l'hyperchlorhydrie (alumine hydratée par exemple);

— en cas d'accidents thrombo-emboliques en ayant recours à la thérapeutique anti-coagulante ;

— contre l'excitation cérébrale, en donnant soit un hypnotique doux, soit même des barbituriques ou du chloral à fortes doses si les troubles sont accusés. Parfois, on peut même être amené à arrêter le traitement.

En conclusion, le traitement cortisonique doit être suivi de très près, d'abord pour juger de son efficacité, mais aussi pour surveiller l'apparition d'effets secondaires ; c'est pourquoi nous pensons qu'il ne peut être réalisé avec le maximum de chances d'efficacité et le minimum de dangers qu'en hospitalisant les malades ou en exerçant une surveillance rigoureuse.

2) L'ASSOCIATION DES ANTIBIOTIQUES

a) A notre avis, l'association cortisone-antibiotiques présente un double intérêt :

— Nous avons vu que pharmacologiquement la cortisone avait le pouvoir de faire tomber le pouvoir réactionnel anti-inflammatoire, ce qui permettait dans une certaine mesure de considérer la cortisone comme un agent anti-infectieux. Mais cette propriété qui est très précieuse, a elle-même un inconvénient : en faisant tomber ces barrières réactionnelles, on risque une propagation du processus infectieux.

— La corticothérapie par le même mécanisme ouvre le chemin aux antibiotiques et leur permet d'atteindre des lésions qui autrefois semblaient enkystées et inaccessibles au traitement par voie générale.

— C'est pourquoi nous pensons que l'association antibiotiques-cortisone est hautement bénéfique tant au point de vue prophylactique contre une propagation infectieuse que au point de vue thérapeutique:

b) Comment la réaliser ? Quels antibiotiques utiliser ?

— Théoriquement, tous les antibiotiques peuvent être utilisés avec la cortisone — une seule réserve semble devoir être faite à l'égard des tétracyclines.

— L'idéal serait de pouvoir isoler le germe en cause et de faire un antibiogramme pour choisir les antibiotiques théoriquement les plus actifs. Souvent ce n'est pas possible, et d'autre part on connaît les discordances entre les sensibilités *in vivo* et *in vitro*.

— Notre préférence va aux associations classiques avec :

- la pénicilline, soit seule, soit associée à la streptomycine ;
- le chloramphénicol ;
- à un degré moindre, auréomycine, terramycine, érythromycine.

tous produits qui seront administrés par voie générale — aux doses habituelles.

— Signalons que dans les cas rebelles, il n'y a pas de contre-indication et il y a même intérêt à associer au traitement cortisone-antibiotiques l'emploi de stock-vaccins.

3) APPLICATION LOCALE. LES INJECTIONS INTRATUBAIRES D'HYDROCORTISONE ET D'ANTIBIOTIQUES

a) Dans un certain nombre de cas que nous étudierons plus loin, il y a avantage à associer à la voie générale, la voie locale.

— L'appareil que nous employons ne diffère en rien de celui utilisé pour les hystéro-salpingographies.

Nous insisterons seulement sur l'intérêt majeur qu'il y a à solidariser la canule d'injection et les pinces fixées sur le col pour avoir une bonne coaptation avec le col et une étanchéité totale. On évite ainsi tout danger de reflux, soit spontané, soit dû à la fatigue de l'opérateur (!)

— L'injection doit être extrêmement lente pour éviter les douleurs dues à la distension tubaire. L'appareil doit être maintenu en place pendant une demi-heure environ pour éviter un reflux immédiat.

— En général, nous employons les doses suivantes :

- | | |
|---|-----------|
| — Hydrocortisone (en solution aqueuse) | 125 mg |
| — Pénicilline | 1 million |
| — Streptomycine | 1 gramme |

et nous répétons les instillations deux à trois fois par semaine avec un maximum de douze séances. Il ne semble pas qu'il soit absolument nécessaire de toujours terminer l'instillation par une insufflation tubaire.

b) Dans un certain nombre de cas, l'hydrocortisone associée aux antibiotiques peut aussi être injectée soit directement dans les paramètres, soit dans les foyers infectieux ou d'adhérences, que ce soit par voie trans-vaginale ou par voie trans-abdominale.

Les effets pharmacologiques de la corticothérapie, que nous venons de voir rapidement, nous permettent d'apprécier la place prépondérante que ce traitement a pris dans la pathologie hormonale et infectieuse. En effet, nombre de femmes venant consulter pour stérilité sont justiciables et peuvent bénéficier de ce traitement :

- soit qu'il s'agisse de femmes venant pour stérilité et chez lesquelles l'examen clinique mettra en évidence des manifestations fonctionnelles, dont les plus importantes sont des troubles de la menstruation que les examens paracliniques permettront de rattacher soit à une hyperandrogénie, soit à des anomalies endométriales ;
- soit qu'il s'agisse de femmes venant consulter pour un syndrome inflammatoire pelvien évolutif ou pour des séquelles d'une ancienne poussée inflammatoire.

* *

Nous envisagerons maintenant successivement :

I. — Les indications hormonales représentées par le syndrome d'HYPERANDROGÉNIE, qu'il soit isolé ou associé à d'autres troubles.

II. — L'utilisation de la corticothérapie dans les stérilités liées soit à des infections pelviennes aiguës ou subaiguës, soit des atteintes tuberculeuses de l'appareil génital féminin, soit à l'existence de processus plastiques utéro-annexiels.

LA STERILITE DUE A CERTAINS SYNDROMES HORMONAUX : L'HYPERANDROGENIE

L'utilisation de la cortisone dans certaines anomalies hormonales découle de son mécanisme d'action qui paraît, au premier abord, complexe.

Elle a été, dès le début, utilisée dans les syndromes s'accompagnant d'hypersécrétion des 17-cétostéroïdes (FORSHAM, THORN et ses Coll., MAC INTOSH et WILKINS).

Certes, si c'est là son action essentielle, il ne faut pas oublier son action progestative (MIGLIAVACCA) confirmée récemment par certains auteurs (NETTER et Coll.), et également son action antifolliculinique mise en évidence par WILKINS et ses Coll.

A côté de son action strictement hormonale, la cortisone et l'hydrocortisone peuvent tirer des indications de leur action secondaire sur certains troubles de la crase sanguine et sur certaines anomalies du protéinogramme (BONGIOVANNI et Coll.).

Nous étudierons dans ce chapitre les différentes indications qui découlent de ce mode d'action et envisagerons :

- la stérilité par hyperandrogénie isolée ;
- la stérilité par hyperandrogénie associée à une insuffisance lutéale ;
- la stérilité par hyperandrogénie associée à des anomalies de l'équilibre protidique ;
- la stérilité par hyperandrogénie associée à des anomalies du chorion.

Nous éliminons de ce cadre les grandes formes de virilisme qui sont en général vues beaucoup plus souvent par les « endocrinologues » que par les « gynécologues » ; ces cas sont certes fort intéressants, mais la stérilité y passe au second plan derrière un ensemble de troubles généraux et gynécologiques.

Nous n'envisagerons pas davantage le pronostic et l'avenir des grossesses obtenues après traitement de la stérilité par corticothérapie ; elles posent des problèmes certes fort complexes et intéressants, tel celui de la poursuite de la corticothérapie au cours même de la grossesse, mais nous pensons que ces problèmes dépassent les limites du sujet que nous envisageons.

CHAPITRE I

L'HYPERANDROGENIE ISOLEE

L'hyperandrogénie est caractérisée par un syndrome clinique dont les manifestations ont été précisées durant ces dernières années, et par un syndrome biologique. Les différentes anomalies sont à mettre sur le compte d'un hypercorticisme qui est presque toujours partiel et dont les conséquences entraînent l'apparition de manifestations androgéniques, métaboliques, hypertensives, etc.

A) LES CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

Elles sont variables :

a) Tantôt, il s'agit de femmes qui semblent avoir des règles normales, mais qui en réalité ont une menstruation soit très abondante, soit très peu hémorragique.

b) Tantôt il s'agit de femmes consultant pour aménorrhée ; nous verrons quels signes ou examens paracliniques permettent de rattacher cette aménorrhée à une hyperandrogénie.

c) Ou bien ce sont des femmes atteintes de spanioménorrhée : nous référant à la définition qu'en ont donnée NETTER, BRET et bien d'autres auteurs, nous entendrons sous ce terme des règles rares, c'est-à-dire des cycles allongés anormalement, syndrome qu'il faut distinguer de l'oligoménorrhée ou de l'hypoménorrhée qui définissent plus l'insuffisance d'abondance des règles que la rareté des cycles.

d) D'autres, au contraire, viennent consulter pour stérilité et c'est en faisant un bilan pour en rechercher la cause que l'on retrouve les signes d'une hyperandrogénie.

e) Ailleurs, il s'agit de femmes ayant déjà présenté un ou plusieurs avortements spontanés.

B) CLINIQUEMENT

(Rappelons que nous n'envisageons pas ici les grands syndromes de virilisme.)

Les signes de masculinisation sont discrets : il existe de petites anomalies dans la répartition de la pilosité : implantation pubienne de type masculin remontant sur la ligne blanche, légère pilosité de la face, petite pilosité autour de l'aréole des seins, parfois dans le sillon inter mammaire, parfois pilosité assez importante au niveau des membres et en particulier des membres inférieurs...

Le morphogramme établi selon les règles précisées par DECOURT et DOUMIC peut apporter des renseignements précieux ; rappelons qu'il implique la prise de cinq mensurations : périmètre thoracique (TH), hauteur du grand tronc (TR), diamètre bihuméral (DH), taille ou stature (S), diamètre bitrochantérien (DT). Ces chiffres sont reportés sur une grille spéciale où les différents points sont réunis entre eux et réalisent le morphogramme du sujet.

En utilisant la grille féminine, chez la femme normale, on obtiendra une ligne pratiquement horizontale. Au contraire, dans l'hyperandrogénie, le périmètre thoracique et le diamètre bihuméral étant augmentés, alors que le diamètre bitrochantérien est diminué, on obtient une courbe grossièrement en « W ». On aura intérêt à tracer le morphogramme aussi sur la grille masculine et à comparer les deux courbes obtenues.

La région vulvaire montre, plus rarement, une vulve morphologiquement normale, parfois une vulve de type infantile avec petit clitoris ; parfois, au contraire, des petites lèvres hypertrophiées et pigmentées avec augmentation de volume et de longueur du clitoris.

Les seins sont le plus souvent rigoureusement normaux, et cet état tiendrait à l'existence de stéroïdes mammogènes d'origine cortico-surrénalienne.

L'examen gynécologique :

- dans certains cas ne montre aucun signe particulier ;
- parfois, montre un utérus hypotrophique ;
- parfois, permet de sentir un ou deux ovaires nettement augmentés de volume, durs, irréguliers, que certains auteurs ont cru devoir rattacher à une « ovarite sclérokystique » et, partant de cette hypothèse, certains avaient envisagé la possibilité de rechercher une étiologie éventuelle au syndrome de Stein Leventhal dans l'hyperandrogénie.

Il faudra préciser certains points :

- l'existence d'acné ;

- la durée parfois importante d'une énurésie dans l'enfance ;
- certains petits signes qui, dans ce cadre, pourront prendre de la valeur : cyanose facile des extrémités, fréquence des engelures ;
- enfin, on précisera l'existence de saignements faciles, liés très souvent à une résistance capillaire basse, qu'il faudra toujours rechercher.

Il faut noter une certaine tendance à une hypertension modérée.

C) LES EXAMENS BIOLOGIQUES

Ils ont une importance capitale et vont permettre d'affirmer le diagnostic.

1° LA COURBE DE TEMPÉRATURE

Elle est en général monophasique, en dessous de 37°.

2° LA BIOPSIE D'ENDOMÈTRE montre :

- soit un endomètre au repos ;
- soit un endomètre faiblement folliculinique ;
- soit un endomètre sécrétoire, mais avec un retard ou une insuffisance de la lutéinisation.

On notera la fréquence de l'existence d'un chorion fibreux : nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir un peu plus loin sur ce fait. L'étude des vaisseaux endométriaux prendra une valeur toute particulière et il n'est pas rare de noter la présence d'un petit collier collagène entourant certains capillaires. Quelques auteurs (MORICARD et ROBEY, par exemple) ont mis ce fait sur le compte d'un déséquilibre folliculo-lutéinique : un tel état mérite en fait discussion.

3° LES FROTTIS VAGINAUX :

PUNDEL, dans de nombreux travaux, a décrit un type spécial de frottis, qu'il a appelé le frottis androgénique. Nous lui emprunterons la description des caractères de ce frottis :

« a) Présence exclusive de cellules intermédiaires et basales externes ; souvent uniquement des cellules intermédiaires ; parfois présence de naviculaires. Certaines cellules peuvent devenir encore plus grandes et ressembler à des cellules superficielles par leur taille. Ces éléments sont plats ou plissés, le plus souvent isolés, rarement en placards peu épais.

« b) Toutes les cellules ont un cytoplasme exclusivement basophile, hypochromatique. Leur noyau est de taille régulière, arrondi ou ovalaire, vésiculaire ou vacuolaire, montrant un réseau chromatinien très fin.

« Il se colore en bleu pâle. Il n'existe pas de pycnose nucléaire. Le cytoplasme renferme souvent des vacuoles uniques ou multiples et les noyaux sont souvent doubles ou présentent des phénomènes de bourgeonnement ou d'éclatement. L'hypochromatisme cytoplasmique et nucléaire est le signe essentiel de ces frottis.

« c) Ces frottis sont généralement très pauvres en leucocytes. Souvent il existe une leucopénie totale.

« d) Exposés aux vapeurs d'iode ou colorés au carmin de Best, ils donnent une très forte réaction glycogénique. Ces cellules particulières des frottis androgéniques ressemblent beaucoup aux cellules intermédiaires de type cervical décrites par PAPANICOLAOU et TRANT (1943). PAPANICOLAOU, TRANT et MARCHETTI (1948) signalent d'ailleurs avoir observé des cellules semblables après administration d'hormone mâle. »

L'individualisation de tels frottis et le fait de leur accorder une telle spécificité sont loin d'être admis par tous ; bon nombre d'auteurs (NETTER en particulier, DEMOL, FERIN...) nient leur spécificité et ne reconnaissent les avoir rencontrés que dans quelques cas particuliers d'hirsutisme ou de traitement androgénique à doses très élevées.

PUNDEL pense au contraire que « les contradictions entre les différents auteurs ne sont qu'apparentes ; elles paraissent dues :

- à des techniques de coloration inappropriées ou incorrectes ;
- à l'emploi d'une terminologie différente ;
- à une interprétation trop simpliste ».

Ainsi les frottis vaginaux confirment en règle générale l'absence d'incitation hormonale ; les indices éosinophiliques et pycnotiques sont souvent très abaissés.

Certains auteurs attachent une valeur toute particulière à l'existence d'une cytolyse ; nous reproduisons ici les très récentes conclusions d'une communication du Docteur NUOVO [57] : « L'étude cytologique du cycle de 3.157 femmes a été faite. Dans 329 cas, les frottis étaient cytolytiques, c'est-à-dire qu'il y avait beaucoup de noyaux libres et que les cellules avaient des bords flous. Le pourcentage de cellules cornifiées et pycnotiques était souvent bas. Ce tableau était la plupart du temps le même durant tout le cycle, mais parfois, il l'était seulement durant la phase folliculaire, et d'autres durant la

phase lutéale. Nous avons étudié ces cas et trouvé qu'ils avaient des caractères physiologiques et morphologiques en commun :

— longs cycles (plus de 33 jours)	40 %
— aménorrhée	23 %
— syndrome prémenstruel	84 %
— courbe de température normale	78 %
— stérilité primaire ou secondaire hormonale	40 %
— un ou plusieurs avortements	45 %
— pilosité anormale	55 %
— taux élevé de 17-cétostéroïdes	57 %

« Ces faits nous font penser que les frottis cytolytiques peuvent être dus à un léger virilisme. Nous ne pouvons en être sûr, mais nous voulons souligner ce tableau de cytolyse qui, à notre connaissance, n'avait jamais été expliqué. »

4° EXPLORATION DE LA FONCTION ANDROGÈNE

1) *Le dosage biologique des androgènes :*

N'est pas appliqué en pratique courante. Rappelons seulement que le test le moins grossier est basé sur la croissance de la crête du chapon ; mais il existe de grosses variations d'un jour à l'autre et de fréquentes et assez importantes dissociations avec les dosages biologiques, aussi ces derniers sont-ils le plus souvent utilisés.

2) *Les dosages chimiques :*

a) *Le matériel utilisé.* — De façon courante, on n'emploie pas les dosages dans le sang ou plus exactement le plasma pour plusieurs raisons :

- la concentration d'une hormone ou de ses métabolites dans le sang au moment du prélèvement ne préjuge pas de façon décisive de la sécrétion glandulaire pendant vingt-quatre heures ; elle n'a de valeur qu'au moment du prélèvement ;
- les dosages sanguins exigent des prélèvements d'au moins 20 cm³ et ; en pratique, sur ce volume on ne peut mesurer qu'une seule catégorie de stéroïdes ;
- actuellement, seuls les 17-OH-corticoïdes libres et conjugués sont accessibles aux mesures chimiques. Les dosages des 17-cétostéroïdes et des stéroïdes réducteurs en sont encore au stade de la mise au point ;
- techniquement, les difficultés sont nettement plus grandes pour les dosages sanguins que pour les dosages urinaires ;
- aussi, préfère-t-on en clinique les dosages urinaires qui, d'une part permettent une exploration polystéroïde, et d'autre part

ont une gamme de variation beaucoup plus importante et sensible que les dosages sanguins.

b) *Les 17-cétostéroïdes neutres urinaires. Leur nature et leur signification.* — Théoriquement, on devrait désigner sous le nom de 17-cétostéroïdes l'ensemble des stéroïdes possédant une fonction cétone sur le C 17 du noyau stérane ; mais, en réalité, on n'englobe sous cette dénomination, de manière courante, que les 17-cétostéroïdes neutres, c'est-à-dire en excluant la fraction phénolique qui commande la fonction œstrogénique et que, d'ailleurs, on élimine au cours des dosages.

Sans vouloir reprendre en détail la biogenèse et le métabolisme intermédiaire des stéroïdes androgènes, il nous faut cependant essayer de voir quels métabolites on peut retrouver dans les urines et leur signification. On retrouve essentiellement quatre composés :

- la déhydroépiandrostérone est un métabolite faiblement androgène, uniquement d'origine surrénalienne ;
- l'androstérone et l'étiocolanolone représentent deux isomères dérivant du catabolisme du Δ -4-androstènedione. Ce dernier provient non seulement de la déhydroisoandrostérone d'origine cortico-surrénale, mais aussi de la testostérone qui, selon DINGEMANS et HUIS IN'T VELD, serait d'origine ovarienne ;
- les 11-oxy-17-cétostéroïdes représentent d'une part des métabolites d'origine cortico-surrénale, d'autre part des métabolites de la cortisone et de l'hydrocortisone à fonction cétone en C 17.

En conclusion :

— Les 17-cétostéroïdes neutres ne représentent pas uniquement des androgènes, mais aussi des corticoïdes ; c'est pourquoi il est impossible de considérer l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes comme le témoin fidèle de l'hyperandrogénie ; il existe certainement un parallélisme, mais il n'y a pas de relation mathématique.

— Nous avons vu que certains métabolites semblaient peu actifs par eux-mêmes ; il est vraisemblable qu'ils correspondent à des androgènes actifs et qu'ils en reflèteraient plus ou moins fidèlement la sécrétion.

— Nous avons vu que certains androgènes n'étaient pas uniquement d'origine cortico-surrénale, mais aussi d'origine gonadique.

c) *Le dosage des 17-cétostéroïdes totaux.* — Les 17-cétostéroïdes sont éliminés dans les urines sous forme soit de glycuco-conjugués, soit de sulfo-conjugués.

Il faut savoir que les chiffres varient d'un laboratoire à l'autre, selon la technique employée, et même quand la technique est identique.

Le chiffre moyen chez la femme adulte est de 6 à 10 mg par vingt-quatre heures.

Il existe des variations physiologiques :

- faible pendant la nuit et maximum au réveil ;
- en fonction de la diurèse : c'est pourquoi le dosage doit toujours être effectué strictement sur les urines de vingt-quatre heures ;
- effondrement au moment des règles.

Mais en fait ces variations sont relativement peu importantes et ne dépassent jamais 25 % dans un sens ou dans l'autre.

C'est pourquoi nous pensons qu'un taux de 17-cétostéroïdes supérieur à 10 ou 12 mg doit attirer l'attention sur une hyperandrogénie possible et faire mettre en œuvre les autres examens.

d) *Le fractionnement des 17-cétostéroïdes.* — De nombreuses techniques ont été proposées et sont plus ou moins abandonnées :

- la coloration de PINCUS au trichlorure d'antimoine ;
- le fractionnement par la digitonine ;
- la chromatographie sur colonne d'alumine, selon la technique de DINGEMANS, HUIS IN'T VELD et HARTOGH DE LATT ; elle permet d'obtenir une courbe à 7 ou 8 clochers, que l'on numérote de I à VIII, chaque sommet correspondant à une substance ou à un groupe de substances déterminé :

Sommet	I: artéfacts	3 - 30 %
	II: androstène	0 - 21 %
	III: déhydroépiandrostérone	3 - 30 %
	IV: androstérone	32 - 60 %
	V: étiolanolone	
	VI: 11- β -hydroxyandrostérone	3 - 23 %
	VII: 11- β -hydroxycholanolone	
	VIII: artéfacts	

Cette chromatographie permet théoriquement de distinguer dans l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes la fraction corticoïde (VI et VII) de la fraction androgénique (II, III, IV et V), sans préjuger de son origine.

Théoriquement, cette méthode donne des renseignements très intéressants, mais elle est très complexe et demande à n'être utilisée que par des chimistes confirmés.

— La chromatographie sur papier est analytiquement la meilleure, mais les purifications préalables nécessaires et la difficulté de manipulation en font seulement une méthode de recherche.

— De sorte qu'en fin de compte, le meilleur procédé utilisable en clinique semble le *fractionnement* mis au point par JAYLE, BAULIEU et GONZALEZ FLORÈS. Sans vouloir entrer dans des détails techniques, il utilise les caractéristiques des 17-cétostéroïdes conjugués pour les fractionner. Il permet d'obtenir trois fractions :

A	contenant 85 % des glycuconjugués correspondrait aux sommets IV et V	28 %
B	contenant uniquement des sulfoconjugués correspondrait aux sommets II et III	35 %
C	contenant 7,7 % de sulfoconjugués correspondrait aux sommets VI et VII	37 %

Sa rapidité et sa simplicité permettent d'obtenir de façon courante un fractionnement ayant une valeur physiopathologique certaine. Néanmoins, dans les cas difficiles, on aura intérêt — si techniquement cela est possible dans de bonnes conditions d'exécution — à en comparer les résultats avec ceux d'une chromatographie.

3) *L'exploration dynamique :*

Les dosages chimiques que nous venons d'étudier n'ont pas une valeur mathématique formelle. En effet :

- une valeur normale des 17-cétostéroïdes n'exclut nullement une hyperandrogénie, soit qu'elle se traduise seulement par une élévation des fractions androgéniques, soit qu'elle soit liée à des androgènes ne s'éliminant pas sous forme de 17-cétostéroïdes ;
- des taux élevés de 17-cétostéroïdes peuvent être dus à une élévation de la fraction corticoïde alors que la fraction androgénique est normale.

De sorte que les seuls dosages chimiques sont insuffisants à résoudre le problème ; l'apport des épreuves dynamiques nous permettra d'apprécier la question avec davantage de précisions.

Elles sont de deux types :

- épreuves de stimulation ;
- épreuves de freinage.

a) *Epreuves de stimulation par l'A.C.T.H.* — La technique la plus employée est la suivante :

— Perfusion I.V. de 25 mg d'A.C.T.H. dans 500 cm³ de sérum glucosé. La perfusion doit couler très lentement : environ 1 mg par

heure et doit durer six heures (cette durée doit être formellement respectée).

— On collecte les urines des vingt-quatre heures précédant l'épreuve pour faire un dosage de départ, puis des huit heures de perfusion, puis des seize heures suivantes. Sur chaque échantillon, on pratique des dosages de 17-cétostéroïdes et des épreuves de fractionnement. On admet que le délai de seize heures après la perfusion est suffisant pour obtenir un retour à la normale, sinon les dosages seraient poursuivis.

— Normalement, l'A.C.T.H. entraîne une élévation des 17-cétostéroïdes de l'ordre de 50 à 100 % ; toutes les fractions y participent, mais surtout les sommets VI et VII.

b) *Les épreuves de freinage par la cortisone ou ses dérivés :*

— On dose dans les urines de vingt-quatre heures les 17-cétostéroïdes de préférence avec fractionnement.

— Puis on donne chaque jour, pendant cinq jours :

— soit 100 mg de cortisone ;

— soit 25 mg de Δ -1-cortisone.

— On effectue un nouveau dosage des stéroïdes urinaires au milieu de l'épreuve et une autre à la fin, et on compare les résultats.

4) *Les autres dosages :*

a) — Les G.B.S. 13 sont soit normaux, soit parfois un peu augmentés.

— Le prégnandiol est en règle générale entre 2 et 6 mg.

— Les phénolstéroïdes sont normaux.

b) On complètera le bilan par :

— dosage des protides totaux et électrophorèse des protides plasmatiques.

— une épreuve d'hyperglycémie provoquée pour confirmer que le mécanisme d'utilisation des hydrates de carbone est normal ;

D) EN RESUME

On se trouve en présence de femmes venant consulter pour troubles de la fonction de menstruation (aménorrhée ou spanioménorrhée très rarement primaires, en règle générale, secondaires) et chez qui l'interrogatoire met en évidence l'existence d'une stérilité, et parfois des antécédents d'avortements spontanés, certains même à répétition. L'examen clinique va retrouver plus ou moins accusés un ensemble de signes d'hyperandrogénie.

Les examens paracliniques montrent :

- une courbe thermique en général anovulatoire, souvent en discordance avec la biopsie d'endomètre ;
- des frottis vaginaux d'un type un peu spécial, mais dont la spécificité n'est pas admise par tous les auteurs ;
- une élévation des 17-cétostéroïdes au-dessus de 10 mg avec augmentation de la fraction A de Jayle et des sommets IV et V de la chromatographie.

E) ESSAI D'INTERPRETATION DU MECANISME D'ACTION DE LA CORTICOTHERAPIE DANS L'HYPERANDROGENIE

Dans un article récent, GREENBLATT et ses Collaborateurs, réunissant les observations d'une série de malades hyperandrogéniques traitées par la cortisone, essaient d'expliquer le mécanisme d'action de ces produits [36].

Le premier fait qu'ils analysent est celui d'un abaissement de la sécrétion de l'A.C.T.H. par la cortisone qui, par une sorte d'équilibre compensateur de mécanisme inconnu, augmenterait la production de gonadotrophines hypophysaires. Ils appuient leur hypothèse sur des travaux de SONVAL et SOFFER, qui dosèrent des titres élevés de gonadotrophines urinaires après administration de cortisone, et de WILKINS qui avait noté que chez des pseudo-hermaphrodites femelles, une dose appropriée de cortisone permettait un développement somatique normal et pouvait parfois corriger un déséquilibre entre stéroïdes surrénaux et hormones de croissance.

Puis, dans un deuxième temps, ils recherchent la source de production de l'hyperandrogénie :

— dans un certain nombre de cas, il existe une hyperplasie cortico-surrénale. Leur opinion ne fait que confirmer les travaux de BRET qui, avec BONAN et JAYLE, dès 1950, rapportait 6 observations d'hyperandrogénie guéries par radiothérapie surrénale [14] ;

— dans d'autres cas, ils pensent que l'excès d'hormones androgènes pourrait venir de l'ovaire ; certes, nous avons vu, lors de l'étude du fractionnement des 17-cétostéroïdes, qu'une fraction androgénique venait vraisemblablement des ovaires. Ils donnent à l'appui de leur hypothèse que lorsqu'ils avaient constaté de gros « ovaires sclérokystiques », une résection cunéiforme associée ou non à la corticothérapie guérissait à la fois hyperandrogénie et stérilité ;

— dans d'autres cas, il n'existe ni hyperplasie surrénale, ni hypertrophie ovarienne ; GREENBLATT et ses Collaborateurs se demandent si, dans ces cas, on ne pourrait pas faire intervenir un mécanisme d'hyperplasie relative de la zone réticulaire de la surrénale.

CHAPITRE II

L'HYPERANDROGENIE ASSOCIEE A D'AUTRES TROUBLES

A. — ASSOCIATION DE L'HYPERANDROGÉNIE A UNE INSUFFISANCE LUTÉALE

Grossièrement, le tableau clinique reste le même et ce sont les examens complémentaires qui vont objectiver l'insuffisance lutéale associée à l'hyperandrogénie.

1° LA COURBE DE TEMPÉRATURE :

Elle reste monophasique, en dessous de 37°.

2° LA BIOPSIE D'ENDOMÈTRE :

Les fragments ramenés et examinés ont subi l'imprégnation folliculinaire, mais après le quinzième jour, il n'y a aucun signe de lutéinisation.

Rappelons les signes de la lutéinisation :

- apparition transitoire dans l'épithélium cylindrique des tubes d'une vacuole basale, d'où ascension du noyau vers l'apex de la cellule ;
- puis apparition rapide tant dans la région apicale des cellules que dans la lumière des tubes de glycogène en assez grande abondance. Les glandes deviennent spiralées et plissées sur de multiples épines conjonctives soulevant l'épithélium ;
- le chorion cytotrophoblastique très vasculaire devient œdémateux ; ses cellules se chargent en glycogène.

Normalement, tous ces signes sont d'autant plus nets que le fragment prélevé est plus superficiel et que l'on approche du vingt-quatrième jour.

Dans l'insuffisance lutéale, ou bien ces caractères sont pratiquement absents, ou bien ils existent mais souvent très peu accusés et retardés dans le temps.

3° EXPLORATION BIOCHIMIQUE :

Les dosages hormonaux doivent être pratiqués dans les deux phases du cycle : folliculinique et lutéale. Normalement, dans la seconde partie du cycle, l'augmentation est de 8 à 12 mg pour le G.B.S. 13 et 5 à 9 mg pour le prégnandiol. Dans l'insuffisance lutéale, l'augmentation est beaucoup moins importante et il arrive qu'elle soit pratiquement nulle.

4° LES FROTTIS VAGINAUX :

Leur interprétation est très délicate ; certains auteurs (MORICARD, par exemple [47]) leur contestent même toute valeur spécifique ; c'est dire s'il faut s'entourer de précautions avant de juger sur la cytologie de l'activité lutéale :

- cytologiste de grande expérience ;
- frottis en série durant un ou plusieurs cycles et non un seul frottis ;
- frottis prélevés uniquement dans le cul-de-sac latéral du vagin, bien étalés, correctement fixés et colorés.

Très récemment, le Professeur DE GENNES et ses Collaborateurs reprenaient ce problème fort discuté dans un article intitulé « Activité lutéale et frottis vaginaux » [70]. Voici leurs conclusions :

« 1° Les frottis vaginaux reflètent une action propre de l'hormone lutéale sur le vagin, se manifestant par l'accentuation de la plicaturation cellulaire et de la desquamation en placards, par la diminution de la cornification cellulaire et éventuellement par la diminution des cellules basales externes ; mais aucune de ces manifestations n'est spécifique.

« 2° Pour l'étude de l'action lutéale, un frottis isolé présentant un index de plicaturation des acidophiles inférieur à 40 % avec plicaturation cellulaire massive est notée en même temps qu'une absence de desquamation notable en placards (négatif) est un bon signe d'absence d'action lutéale. Par contre, un frottis isolé où une importante desquamation en placards ne peut nullement être considéré comme un signe positif d'activité lutéale.

« 3° Une série de frottis faite régulièrement tout au long d'un cycle et montrant : d'une part, au milieu du cycle un sommet ovulatoire de cellules acidophiles à noyaux pycnotiques dépassant 50 %,

suivi d'une chute importante de la cornification cellulaire ; d'autre part une accentuation, sur plusieurs frottis, en phase lutéale, de la desquamation en placards et de la plicaturation cellulaire, par rapport à la phase folliculaire, donne un ensemble d'indices qui, par leur convergence, nous semblent constituer un signe positif valable d'action lutéale.

« 4° Les frottis vaginaux ne peuvent donner qu'une indication globale, positive ou négative, sur l'action lutéale. On ne peut pas, à notre avis, demander à cette méthode une évaluation nuancée de la sécrétion lutéale comme on le fait pour les œstrogènes.

« 5° En cas de parasitisme ou d'infection vaginale ou cervicale, aucun renseignement positif ou négatif ne peut être retenu de l'examen d'un frottis isolé. Dans cette éventualité, une réponse négative doit également être rejetée, même lorsqu'une série de frottis a été faite tout le long du cycle. Par contre, il nous semble que, si une série de frottis montre une accentuation marquée et persistante, en phase lutéale, par comparaison avec la phase folliculaire du même cycle, de la plicaturation et des placards, la courbe œstrogénique étant par ailleurs normale, on peut retenir la valeur positive du résultat. »

* *

Ailleurs, l'hyperandrogénie biologique ne fait pas sa preuve, les dosages hormonaux et les frottis étant soit normaux, soit dissociés. Mais le contexte clinique montre une morphologie androïde : anomalies de l'implantation du système pileux, modifications du morphogramme. Il n'est pas rare de voir dans ces cas :

- sur la courbe de température du matin : des ovulations retardées ou un plateau lutéal de courte durée et d'intensité insuffisante ;
- sur la biopsie d'endomètre : des retards de lutéinisation ou des réponses de lutéinisation insuffisante.

B. — ASSOCIATION A DES TROUBLES MÉTABOLIQUES

L'hyperandrogénie, associée ou non à une insuffisance lutéale, s'accompagne parfois de troubles métaboliques dont les plus importants sont des anomalies de l'équilibre protidique. Parmi celles-ci, il semble que la baisse des albumines prenne une place importante ; il s'y associe souvent une augmentation des γ -globulines avec des chutes variables du rapport sérine/globuline.

L'interprétation de tels faits est encore très difficile, mais il est possible de faire intervenir des anomalies hépatiques, comme en témoignent d'autres manifestations portant en particulier sur les anomalies de la crase sanguine (travaux de HODGKINSON, MARGULIS et LUZADRE, STEPHANI et GENDEL, BRET et SÉNÈZE...).

Nous rapportons une observation (*obs. n° IX*) où la corticothérapie nous a permis de guérir une stérilité qui durait plusieurs années.

C. — ASSOCIATION A DES ANOMALIES DU CHORION

En dehors des cas de stérilité d'origine hormonale sur lesquels nous venons d'insister, il semble que la corticothérapie puisse trouver une place dans un certain nombre d'anomalies histopathologiques du chorion ; ces anomalies sont encore mal définies, mais on peut penser que des perturbations vasculaires, des lésions infectieuses, des anomalies hormonales enfin puissent isolément ou de façon conjuguée aboutir à ce que l'on pourrait décrire sous le terme de « chorion fibreux ».

On connaît la part prépondérante que prennent les vaisseaux dans la transformation cyclique de l'endomètre ; on sait en particulier le rôle majeur que jouent les artères spiralées au moment de la phase sécrétoire et leur participation à la transformation déciduiforme. Dans ces conditions, on conçoit qu'une capillaropathie aura, au niveau de l'endomètre, des répercussions notables et que ces anomalies de vascularisation pourrnt tôt ou tard aboutir à des modifications histologiques. Le Professeur DE BRUX vient de consacrer une importante étude à ces anomalies vasculaires [21]. « On est frappé, dit l'auteur, par l'existence de phénomènes vasculaires qualifiés d'endartérite proliférante ou thrombosante. Si ces coupes intéressent des lésions fraîches ou en poussée évolutive, on se rend compte que cette soi-disant artérite est une thrombose fibrineuse. Une substance fibrinoïde acellulaire est accolée à la paroi et parfois remplit toute la lumière. Ce dépôt thrombotique est rapidement recouvert par la multiplication et l'hyperplasie des éléments endothéliaux, dont ALTSCHULE a montré l'extraordinaire possibilité de tapissage. Cette substance subit ensuite des phénomènes d'organisation fibreuse et devient peu à peu partie intégrante du vaisseau. Parfois, il s'agit de couches successives, chacune étant recouverte par un endothélium qui s'aplatit lorsque la strate suivante se dépose sur lui. Parfois il s'agit d'un dépôt massif ne laissant qu'une très petite lumière. L'organisation fibreuse se pro-

duit assez vite, mais on voit se constituer également des fibres élastiques et même des fibres musculaires lisses, ce qui explique l'erreur d'interprétation des auteurs qui parlent d'hypertrophie de la média. »

Ainsi, on voit se « dessiner », à côté des lésions mêmes de l'endomètre dont le diagnostic est du domaine de l'histopathologiste, tout un ensemble de manifestations qui font faire apparaître la notion de « terrain ». C'est ainsi qu'on pourra noter des anomalies de la crase sanguine avec :

- augmentation du temps de coagulation ;
- diminution des leucocytes et des plaquettes ;
- diminution du fibrinogène ;
- diminution du temps de prothrombine ;
- abaissement de la résistance capillaire.

On pourra trouver aussi des anomalies de l'équilibre protidique à type de diminution de l'albumine associée à une augmentation des γ -globulines et un abaissement du rapport sérine/globuline.

Ainsi, ces aspects de « chorion fibreux » apparaîtraient-ils comme un des éléments seulement d'une maladie beaucoup plus générale — certains parlent de collagénose — susceptible d'entraîner des anomalies au niveau d'autres appareils (reins en particulier où l'on sait la fragilité de l'appareil vasculaire) ; les malades qui en sont atteintes pourraient aussi être considérées comme des « vasculaires » qui risquent de devenir ultérieurement des « rénales » et peut-être des « hypertendues ».

On peut aisément concevoir dans ces conditions le rôle aggravant que pourrait jouer une infection (endométrite) ou encore certains troubles hormonaux intervenant en particulier dans l'équilibre folliculino-lutéinique. L'aspect histologique de ces lésions est variable : tantôt il s'agit de véritables plages de fibrose, tantôt il s'agit de modifications endométriales telles que l'endomètre ne correspond pas à la date de prélèvement dans le cycle et il n'est pas rare ici de constater des anomalies vasculaires, sur lesquelles DE BRUX a récemment insisté ; associé à ces différentes lésions, l'endomètre peut revêtir de multiples aspects.

Au point de vue fonctionnel, il paraît logique d'admettre qu'un tel endomètre soit peu fait pour subir les modifications nécessaires à une éventuelle nidation et il ne faut pas alors s'étonner qu'on puisse mettre en évidence d'une part des anomalies de règles et d'autre part une stérilité. C'est cette conséquence sur la fertilité qui a retenu notre attention et nous a fait étudier ces aspects particuliers de certaines muqueuses utérines, car il nous semble que de tels aspects puissent bénéficier de façon efficace du traitement cortisonique.

Nous rapportons, pour illustrer ces faits, une observation (*obs. n° X*) où la corticothérapie nous a permis de guérir une stérilité.

Dans le même ordre d'idées, nous rappellerons l'aspect des vaisseaux de l'endomètre de l'observation n° IX où les vaisseaux étaient entourés d'un léger manchon de collagène, et l'observation n° II où le chorion était parsemé de petites plages fibreuses.

D. — MODALITÉS DU TRAITEMENT CORTISONIQUE

Dans tous ces cas, le traitement cortisonique apparaît comme le traitement de choix. En règle générale, ce sera une corticothérapie isolée, sans antibiotiques, à moins que l'on ne craigne le réveil d'un foyer infectieux génital ou autre. Nous insistons à nouveau sur les précautions qui doivent être prises avant de commencer ce traitement (recherche de diabète, régime désodé strict ; nous les avons détaillées dans l'introduction). On peut, en général, se contenter de doses assez faibles :

— 100 mg	cortisone	par	jour	pendant	7-10	jours
— 75 mg	»	»	»	»	»	»
— 50 mg	»	»	»	»	»	»
— 25 mg	»	»	»	»	»	»

Tous les examens pratiqués pour le diagnostic devront être répétés au cours du traitement et à la fin de celui-ci. Pour admettre un résultat favorable du traitement, nous exigeons :

- au point de vue règles : la disparition de l'aménorrhée et l'existence d'un cycle régulier ;
- une courbe thermique d'aspect biphasique traduisant la synergie folliculo-progestéronique et la disparition des états anovulatoires ;
- un endomètre d'aspect sécrétoire ;
- des frottis vaginaux normaux ;
- des dosages normaux montrant :
 - une chute des 17-cétostéroïdes ;
 - une normalisation des fractionnements ;
 - une augmentation du prégnandiol.

C'est sur la somme de ces résultats que nous admettons de conclure à l'action favorable du traitement cortisonique ; mais en fin de compte, le meilleur test d'efficacité reste encore, quand on peut l'obtenir, l'apparition d'une grossesse soit au décours du traitement, soit aussitôt après. C'est le pourcentage assez important de stérilités

guéries et de grossesses obtenues grâce à ce nouveau traitement qui a permis à de nombreux auteurs, dont notre maître BRET fut l'un des premiers, de le préconiser dans ces formes particulières de stérilité.

Nous n'envisagerons ni l'étude du développement de ces grossesses obtenues après traitement cortisonique, ni la discussion de la poursuite ou non du traitement cortisonique au cours du premier trimestre de ces grossesses, car ces problèmes — certes très intéressants et importants — débordent, pensons-nous, le cadre que nous nous sommes tracé dans ce travail.

Il faut savoir aussi que les guérisons obtenues après corticothérapie ne sont pas toujours définitives. Les troubles qui avaient fait instituer le traitement peuvent très bien réapparaître après la grossesse et l'accouchement ; deux de nos observations (*obs. n^{os} II et III*) sont très typiques de ce fait.

SYNDROMES GYNECOLOGIQUES NON HORMONAUX

Les indications de la cortisone en gynécologie ne se limitent pas à la stérilité d'origine endocrinienne. D'autres causes de stérilité peuvent elles aussi bénéficier de ce traitement. C'est ainsi que dans cette seconde partie, nous serons amenés à envisager :

- 1° la stérilité secondaire aux infections aiguës et subaiguës pelviennes, en excluant de ce cadre les formes tuberculeuses qui seront étudiées séparément ;
- 2° la stérilité dans la tuberculose utéro-annexielle sous toutes ses formes ;
- 3° la stérilité secondaire à certains processus plastiques séquelles où, en général, l'infection peut être mise en cause, mais où aussi, dans quelques cas, elle peut seulement être soupçonnée, l'origine infectieuse n'arrivant pas à être prouvée.

Nous allons maintenant étudier séparément chacun de ces cas.

CHAPITRE I

LA STÉRILITÉ SECONDAIRE AUX INFECTIONS PELVIENNES AIGUES ET SUBAIGUES

Le rôle de la corticothérapie
dans
la prophylaxie de la stérilité secondaire à ces infections

L'étude clinique de ces infections si graves de l'appareil génital féminin — et qui risquent de laisser des séquelles aussi importantes qu'une stérilité définitive — va nous permettre de juger que la corticothérapie a trouvé là une de ses indications de choix. Nous verrons que, grâce à elle, beaucoup de femmes pourront se passer de solutions chirurgicales mutilantes, que si l'opération est indispensable, elle peut être effectuée dans des conditions qui respectent au maximum l'appareil génital et que, dans des formes où autrefois la stérilité était de règle dans les suites, on a pu grâce à une corticothérapie associée aux antibiotiques, obtenir des grossesses ; il s'agit donc ici avant tout du traitement prophylactique d'une éventuelle stérilité secondaire.

A. — ÉTIOLOGIE

1. C'est en général une INFECTION EXOGENE, soit par apport accidentel d'un germe, soit par extension de l'infection d'une maladie préexistante (polype sphacélé, rétention en amont d'une sténose du col).

La propagation se fait par plusieurs voies :

- canaliculaire, de proche en proche par voie muqueuse jusqu'au péritoine ;
- veineuse, réalisant une septicémie ;
- lymphatique.

L'infection autogène est rare :

- soit par métastase infectieuse d'une localisation extra-génitale ;
- soit par infection de voisinage.

2. LES GERMES EN CAUSE :

— Le gonocoque, si fréquent autrefois, a perdu beaucoup de sa virulence depuis que l'on sait facilement le détecter et rapidement le traiter avec les antibiotiques. « L'orage, une fois passé, ne laisse le plus souvent que peu de traces » (FUNCK-BRENTANO et PLAUCHU).

— Beaucoup plus souvent, on a affaire à :

- staphylocoque blanc pathogène ou doré pathogène. Nous insistons sur cette variété qui est beaucoup plus fréquente qu'on ne le pense et qui, souvent, est méconnue parce que, son isolement étant délicat, on ne sait le rechercher. Mais son importance est très grande car il est le plus souvent résistant à presque tous les antibiotiques et, par là même, très difficile à atteindre ;
- streptocoque : on se méfiera toujours du streptocoque hémolytique ;
- toutes les variétés d'entérocoques et de colibacilles ;
- germes anaérobies.

3. LES MOYENS D'INFECTION :

a) Au premier chef, l'*avortement volontaire*. Trop nombreux sont les moyens que l'ingéniosité féminine a su trouver pour les détailler ici, mais tous — même ceux soi-disant stérilisés — sont capables de provoquer une infection pelvienne.

b) Les *infections du post-partum* sont maintenant rarissimes ; rappelons cependant le rôle favorisant de la durée de la rupture des membranes, de l'infection amniotique et de l'endométrite gravidique ; mais on peut parfois avoir aussi des complications post-opératoires des césariennes. On se méfiera toujours des interventions faites pour placenta praevia dont on connaît bien le danger infectieux dans les suites de couches.

c) Les complications de certaines affections annexielles méconnues à leur début : torsion de kyste de l'ovaire, nécrobiose d'un fibrome ou d'un polype.

d) Certaines explorations ou thérapeutiques gynécologiques effectuées sans précaution :

- Biopsie d'endomètre ;
- Surtout : insufflation utéro-tubaire, hystérosalpingographie, électrocoagulation du col ;
- Radiothérapie intempestive pour fibrome avec annexite latente.

B. — LES FORMES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DE L'INFECTION INITIALE

1° LES LÉSIONS UTÉRINES :

— Les exocervicites donnent rarement des flambées pelviennes, en dehors d'une électrocoagulation intempestive.

— Au niveau de l'endocol : la glaire est plus ou moins franchement purulente.

— Le corps utérin est gros, turgescent, rouge, ramolli. A l'ouverture, la cavité est baignée d'un pus jaune, brunâtre, malodorant. Muqueuse tomentueuse et épaisse semée de placards ecchymotiques. Au microscope, on découvre une infiltration lymphocytaire avec, parfois, des petits abcès intra-muraux ou même des phénomènes de thrombose au niveau des veines utérines.

2° LES LÉSIONS TUBAIRES :

Trois principales variétés :

a) *Salpingite aiguë catarrhale* : La trompe est congestive, turgescente, œdémateuse. Histologiquement, il s'agit d'une endosalpingite avec hypertrophie des replis muqueux pouvant aboutir à l'oblitération tubaire.

b) *Salpingite aiguë purulente* : La trompe congestionnée et augmentée de volume est irrégulière et bosselée, recouverte de fausses membranes. Les franges du pavillon tendent à s'agglutiner ; quelquefois, elles laissent sourdre du pus.

c) *Le pyosalpinx* : C'est une salpingite kystique purulente dont l'ostium abdominal est fermé. Histologiquement, se trouvent associées des lésions séreuses et muqueuses, parfois même la muqueuse disparaît complètement et est remplacée par un tissu de granulation.

3° LES LÉSIONS OVARIENNES :

L'ovaire est gorgé de pus, ressemblant à une éponge ; les follicules sont altérés et il existe des abcès parenchymateux.

4° LES LÉSIONS PÉRITONÉALES :

Elles manquent rarement :

— Le péritoine est épaissi, œdématié, friable : il est le siège d'une sérosité louche.

— Les organes voisins, en particulier sigmoïde et vessie, sont accolés aux annexes par des adhérences congestives et œdémateuses, assez facilement clivables au début, mais qui vont s'organiser et devenir fibreuses si on ne les traite.

5° LES LÉSIONS SOUS-PÉRITONÉALES :

Elles intéressent le tissu cellulaire et les gaines vasculaires et nerveuses ; elles siègent :

— soit à la partie supérieure du ligament large ;

— soit à la base, au niveau de la gaine hypogastrique.

En fait, les lésions que nous venons de résumer ne sont pas toutes réunies en même temps, et leur répartition varie d'une part avec le siège anatomique exact et, d'autre part, avec le facteur causal.

C. — LE TABLEAU CLINIQUE

La multitude des formes cliniques possibles se présente — tout au moins au début — avec un tableau identique et ce n'est que l'évolution ultérieure qui permet d'individualiser des formes. Nous ne ferons que rappeler rapidement ici l'aspect clinique de ces infections pelviennes aiguës, si souvent décrites par ailleurs.

1° LE DÉBUT est en général brutal, surprend la femme en pleine santé, soit après des manœuvres abortives, soit plus rarement après une exploration gynécologique imprudente.

2° On se trouve rapidement en présence d'une AFFECTION FÉBRILE ET DOULOUREUSE atteignant l'état général :

— Température élevée à 39°5, 40°, avec frissons et pouls rapide.

— Douleur spontanée, continue avec des renforcements paroxysmiques : abdominale basse, hypogastrique, sus-pubienne, elle irradie dans les cuisses, les reins, vers l'anus et donne souvent l'impression de torsion, de brûlure.

— L'état général témoigne de la gravité de l'affection : facies cerné, traits fatigués, lèvres fuligineuses parfois marquées d'une grappe d'herpès.

Souvent, on peut déjà noter des signes d'irritation péritonéale : nausées, plus rarement vomissements, et signes de localisation pelvienne : rétention d'urine, dysurie, difficulté à l'émission des gaz.

3° L'EXAMEN EST DIFFICILE à cause de la réaction douloureuse. Il devra certes être aussi complet que possible, mais aussi être rapide, étant donné la fatigue de la malade.

a) L'inspection montre que l'abdomen respire.

b) La palpation, aussi douce que possible, montre qu'il n'existe pas de contracture, mais seulement une défense douloureuse de l'étage sous-ombilical, voire sus-pubien, parfois même localisée d'un côté.

c) Le toucher vaginal est extrêmement douloureux et ne permet, le plus souvent, qu'un examen trop rapide et superficiel. Il permettra de trouver :

- un col dans certains cas ramolli, plus ou moins entr'ouvert, à travers lequel on peut sentir parfois des débris placentaires ;
- le fond est souvent difficile à délimiter quand l'utérus n'est pas augmenté de volume ;
- les culs-de-sac paraissent comblés, sont douloureux et il est impossible de dire s'il existe ou non une masse et d'en déterminer le volume et la topographie ;
- la mobilisation utérine est pratiquement nulle et toute tentative pour essayer de la rechercher réveille des cris de douleur chez la femme ;
- le doigtier ramène des pertes souvent très fétides, parfois sanglantes.

d) L'examen ne pourra être plus précis en raison de l'intensité de la réaction douloureuse ; le toucher rectal n'apportera guère de renseignements complémentaires et réveillera les mêmes réactions douloureuses.

D. — LE DIAGNOSTIC

1° Le diagnostic d'infection génitale s'appuiera sur :

a) La notion d'éventuelles manœuvres abortives ou d'avortement récent.

— La disproportion entre l'intensité des signes fonctionnels et généraux et l'absence de contracture abdominale franche.

— L'existence de pertes vaginales fétides sanglantes ou leucorrhéiques.

b) Les résultats d'un certain nombre d'examens complémentaires :

— numération-formule sanguine montrant une leucocytose avec polynucléose ;

— vitesse de sédimentation et réaction de Vernes-Résorcine, toujours accélérées dans les pyrexies ;

— culture : des sécrétions vaginales, du pus prélevé par ponction ;

— hémoculture.

Sur tous ces échantillons, on pratiquera un examen direct qui ne montrera le plus souvent qu'une purée de germes et de leucocytes plus ou moins lysés et impossibles à différencier. Mais le temps essentiel est de faire un ensemencement sur des milieux spécialisés : Kristensen, gélose E.M.B. ou Drigolski pour les colibacilles — Veillon ou gélose V.F. pour les anaérobies — Chapman pour les staphylocoques.

Des identifications seront ensuite faites, et on pratiquera un antibiogramme étendu sur la souche isolée.

2° Malgré les résultats de l'examen clinique et des examens de laboratoire, le diagnostic pourra parfois se discuter avec une infection non génitale :

— au premier rang : l'appendicite ;

— mais aussi les infections urinaires.

E. — LE TRAITEMENT

Il est impossible d'attendre parfois pendant plusieurs jours les résultats de ces examens sans prescrire de traitement. C'est pourquoi il est actuellement classique de prescrire une association antibiotique à large spectre et à doses élevées, du type par exemple :

— pénicilline — streptomycine — tifomycine ou terramycine —
et pour certains sulfamidothérapie.

Un traitement adjuvant y sera associé avec :

- antalgiques non opiacés ;
- glace sur le ventre ;
- dès que la température a un peu baissé : régime riche en protides et en vitamines.

Dans les jours ultérieurs, on connaîtra les résultats des examens pratiqués. Des études récentes faites dans le service Maternité-Gynécologie de l'hôpital de Créteil, pour étudier les germes retrouvés et leur sensibilité, montrent que la proportion de staphylocoques dorés est importante et semble même supérieure à celle d'ordinaire signalée par les auteurs.

Leur sensibilité aux antibiotiques est variable : vis-à-vis de la pénicilline, elle est assez faible, non pas à cause d'une résistance acquise mais parce qu'il existe deux variétés de staphylocoques dorés, dont l'une est résistante à la pénicilline et productrice de pénicillinase ; vis-à-vis des autres antibiotiques, la sensibilité est aussi assez faible. Les plus actifs semblent l'érythromycine, la framycétine et la néomycine. Il faudra se méfier des tétracyclines qui, comme l'a bien montré BENATT, tout en détruisant le germe le plus apparent, ont le privilège de favoriser le développement secondaire du staphylocoque producteur de pénicillinase.

Ces faits expliquent assez bien les résultats cliniques : sous l'effet des antibiotiques prescrits pendant quelques jours, on voit la température baisser et les signes cliniques s'amender ; puis réapparaît une nouvelle poussée qui ne rétrocede pas, même si l'on augmente les doses ; il semble bien qu'il se soit créé une résistance à l'antibiotique choisi. On change alors de médicament et on voit la même courbe cyclique se produire avec une période de rémission qui donne espoir sur l'efficacité du produit, et nouvelle reprise.

LA CORTICOTHERAPIE

a) Ce sont de tels phénomènes qui ont amené notre maître BRET, à préconiser l'utilisation de la cortisone dans ces affections, une fois passée la phase aiguë du début où, en général, les antibiotiques peuvent encore donner une rémission : les hautes doses employées créent ainsi une imprégnation locale et générale.

La corticothérapie ne devra être commencée qu'au bout de quelques jours, après sédation des signes généraux et lorsque les signes locaux encore très importants vont marquer une tendance à la limitation ou à l'enkystement. La cortisone va alors avoir un double rôle :

- en quelque sorte potentialiser l'action des antibiotiques ;

— leur ouvrir la voie de lésions bien souvent protégées par une gangue réactionnelle inflammatoire qui les isole et, en même temps, empêche l'action des antibiotiques. Sous l'effet de la corticothérapie, cette gangue va tomber et permettre aux antibiotiques d'agir. On pourrait redouter que, cette barrière étant levée, il se produise une évolution septicémique de l'affection ; c'est l'intérêt de ne commencer le traitement qu'après une imprégnation d'antibiotiques de tout l'organisme pendant plusieurs jours et en poursuivant en même temps et après le traitement antibiotique à hautes doses.

b) L'association cortisone-antibiotiques sera réalisée selon la technique que nous avons décrite dans l'introduction :

— Cortisone :

- 100 mg par jour pendant 10 jours
- 75 mg » »
- 50 mg » »
- 25 mg » »

— Antibiotiques :

Tous les antibiotiques peuvent être associés à la cortisone, sauf les tétracyclines. C'est donc pour nous une raison supplémentaire d'écarter ces produits. Nous choisissons celui ayant la plus grande sensibilité à l'antibiogramme ou le plus large spectre d'action.

c) Etant donné la résistance actuelle du staphylocoque, il a semblé qu'il soit bon d'associer au traitement préconisé une vaccinothérapie antistaphylococcique au cas où ce germe est mis en évidence seul ou isolé. Un certain nombre d'auteurs utilisent le propidon, selon la technique de Delbet. Notre préférence va aux auto-vaccins antistaphylococciques, préparés à base des germes isolés ; mais leur préparation nécessitant plusieurs jours, nous avons l'habitude de commencer la vaccinothérapie par des injections à dose progressive de l'association anatoxine-vaccin préparée par l'Institut Pasteur (Divasta). Cette vaccinothérapie donne des résultats très appréciables.

F. — ÉVOLUTION FAVORABLE

C'est actuellement une évolution de plus en plus fréquente : rapidement la douleur s'atténue, puis disparaît ; la température revient à la normale. Les signes pelviens s'amendent, la miction devient facile, la défécation indolore. Vitesse de sédimentation et numération reviennent à la normale.

On peut alors pratiquer un examen gynécologique complet :

- très souvent, il persiste une mobilisation utérine un peu douloureuse, mais les culs-de-sac sont absolument souples et l'on n'y perçoit aucune masse ;
- parfois persiste un placard induré et sensible dans un cul-de-sac ;
- beaucoup plus rarement une masse latéro-utérine.

Malgré la rapidité de la guérison, il faut poursuivre la surveillance pendant de longues semaines et éviter efforts et fatigue pour que ne se déclenche pas une nouvelle poussée aiguë. Le traitement médical ne devra pas être interrompu trop précocement. Bien plus même, nous pensons qu'à ce stade il y a intérêt à y associer un traitement par voie locale à base d'instillations d'hydrocortisone et d'antibiotiques. En effet, comme nous l'avons vu lors de l'étude des lésions anatomo-pathologiques, il existe sur toute l'étendue du tractus annexiel des fausses membranes, des tissus de granulation, des œdèmes qui ont du mal à disparaître car ils sont difficilement atteints par les antibiotiques par voie générale même associés à la cortisone. Il va se former sur place des obturations tubaires, des adhérences pelviennes qui seront ultérieurement facteurs de stérilité et de douleurs pelviennes.

L'introduction d'antibiotiques et d'hydrocortisone par voie endo-utérine va permettre d'apporter *in situ* les moyens thérapeutiques. Nous en avons décrit la technique dans l'introduction. Rappelons seulement que nous injectons :

— Pénicilline	1 million
— Streptomycine	1 gramme
— Hydrocortisone	125 milligrammes

à l'aide d'une seringue à hystérosalpingographie.

Il est indispensable de savoir être patient et de ne jamais forcer l'injection qui doit être faite très lentement. Nous pratiquons au maximum 12 instillations à raison de 2 ou 3 par semaine, sauf pendant les règles.

Il y a intérêt dans ces « convalescences » des formes aiguës à poursuivre le traitement par voie générale pendant les premières injections. L'insufflation tubaire ne sera pas employée, au moins pendant les premières instillations. Elle ne sera faite pour vérifier la perméabilité tubaire qu'avec la plus grande prudence, soit au cours des dernières instillations, soit — mieux encore — après plusieurs semaines ou mois de guérison.

G. — ÉVOLUTION DÉFAVORABLE

Elle est heureusement de plus en plus rare à l'heure actuelle et est le fait, soit de formes graves d'emblée, résistantes au traitement, soit de formes mal traitées, par timidité thérapeutique ou par indocilité et négligence de la femme. Même à ce stade, la corticothérapie associée aux antibiotiques pourra, dans une certaine mesure, limiter les séquelles. En effet, qu'il s'agisse de :

- une évolution manifestement défavorable ;
- un phlegmon sous-péritonéal dont on connaît les deux variétés : haut ou du ligament large proprement dit, bas ou de la gaine hypogastrique ;
- un abcès du Douglas ;
- un pyosalpinx ou un abcès de l'ovaire ;
- une phlébite utéro-pelvienne [2] ;
- une péritonite génitale dans sa forme progressive ou en deux temps : d'évolution très grave, elles sont en fait le propre des formes non traitées.

La corticothérapie, outre qu'elle permet de lutter plus efficacement qu'autrefois contre la tendance extensive de l'infection, permet également dans certains cas de préserver l'autre annexe.

H. — ROLE DE LA CORTICOTHÉRAPIE

Nous avons dit en commençant ce chapitre que la corticothérapie, appliquée dans les infections pelviennes aiguës et subaiguës, aurait surtout une utilisation prophylactique. Ce but prophylactique va s'exercer de plusieurs manières :

1^o Avant l'ère des antibiotiques, la phase aiguë de ces infections était traitée par la vaccinothérapie et la sulfamidothérapie. Le problème était de « refroidir » ces lésions et le plus souvent la sanction terminale était chirurgicale. En effet, l'évolution normale conduisait soit à des hydrosalpinx ou plus souvent des pyosalpinx, soit à de volumineux processus pelviens séquelles (nous les envisagerons plus loin) à type d'obturation tubaire, d'adhérences pelviennes, de synéchies utérines. L'intervention chirurgicale était généralement indispensable pour guérir ces femmes qui, en plus de leur stérilité, étaient affligées de douleurs violentes d'asthénie importante et étaient tou-

jours à la merci d'un réveil de l'infection latente. Cette intervention était en règle générale une hystérectomie avec annexectomie bilatérale. C'était l'ère où le traitement de la stérilité passait au second plan derrière le traitement des séquelles fonctionnelles et physiques.

2° Une première amélioration fut déjà obtenue par l'apparition de l'antibiothérapie isolée ; bien souvent elle a permis de traiter ces formes aiguës et de repousser le traitement chirurgical mutilant. Mais elle n'a que très peu modifié l'apparition des séquelles de stérilité définitive. L'antibiothérapie isolée a été une victoire importante gagnée sur les phénomènes fonctionnels et les récidives ; elle a fait notablement reculer les indications de la chirurgie, mais pratiquement elle a laissé intégralement posé le problème de la stérilité séquelle.

3° Nous avons dit que la corticothérapie associée aux antibiotiques permettait d'améliorer le traitement des formes aiguës, et de faire encore reculer les limites de la chirurgie. Si ses bénéfices se limitaient là, on pourrait facilement discuter de son utilisation. Mais en réalité, l'appoint majeur qu'elle apporte est la prévention des séquelles et en particulier des obturations tubaires et des synéchies. Nous avons pu constater à maintes reprises que dans les formes traitées par corticothérapie associée aux antibiotiques, l'apparition de ces séquelles, qui étaient la règle même avec l'antibiothérapie isolée, diminuait de fréquence.

Est-ce à dire par là que la corticothérapie soit le « médicament miracle » qui a complètement renversé le problème des séquelles et de la stérilité séquelle d'origine infectieuse ? Rien ne nous permet de l'affirmer. En effet, il est incontestable qu'avec la corticothérapie associée aux antibiotiques, nous avons pu éviter de nombreuses obturations tubaires, synéchies ou adhérences ; nous avons assez de tracés d'insufflation tubaire et de clichés d'hystérosalpingographies pour affirmer un passage tubaire correct. Mais la notion de passage tubaire ne suffit pas pour affirmer que la stérilité soit prévenue ou vaincue. Pour qu'il y ait grossesse, il faut que la trompe soit normale macroscopiquement mais aussi microscopiquement, il faut que l'épithélium tubaire normalement cilié soit intact (or, le premier signe d'atteinte est l'agglutination des cils) pour qu'il y ait progression de l'œuf. Or, actuellement, nous n'avons pratiquement aucune méthode pour affirmer cette intégrité : les insufflations étudient surtout la perméabilité et l'état de la musculature.

De sorte que le seul signe tangible de l'efficacité de l'association corticothérapie-antibiothérapie est l'apparition d'une grossesse dûment constatée. Certes, nous en avons des observations et dans ce travail nous en rapportons quelques-unes qui nous paraissent des

plus typiques. Mais nous estimons qu'en toute honnêteté elles ne sont pas encore assez nombreuses pour en tirer une statistique qui puisse satisfaire même les plus sceptiques.

De plus, nous pensons que sur le plan social la corticothérapie est un grand progrès : car elle diminue le pourcentage de ces femmes qui gardent d'importantes séquelles physiques et psychiques et elle a permis de réduire de façon appréciable les durées des hospitalisations et des traitements pour récidives.

En conclusion, nous pouvons dire ceci : par la corticothérapie associée aux antibiotiques, il semble que l'on fasse considérablement reculer le pourcentage des séquelles d'obturation. Dans un nombre de cas plus restreint, nous avons pu obtenir des grossesses : nous avons donc prévenu une stérilité qui, il y a encore peu de temps, était la règle. Mais nous ne pouvons et ne voulons affirmer qu'avec cette nouvelle thérapeutique, la stérilité secondaire aux affections pelviennes aiguës et subaiguës ait vécu. Il reste encore trop de cas où les anciennes constatations sont toujours valables.

I. — CONCLUSIONS

La corticothérapie semble donc mériter de prendre actuellement une place non négligeable dans le traitement des infections aiguës et subaiguës pelviennes.

1° Elle permet d'obtenir un pourcentage d'évolutions favorables beaucoup plus important qu'autrefois et d'améliorer incontestablement les résultats obtenus avec l'antibiothérapie isolée.

2° Au cas où un acte chirurgical devrait être pratiqué au cours de l'évolution tardive de telles infections, la corticothérapie permettra de limiter au maximum l'importance de l'exérèse.

3° Les instillations intra-utérines d'hydrocortisone associée aux antibiotiques, combinées au traitement par voie générale, ont permis la disparition d'un certain nombre de microfoyers utérins et annexiels persistants, la disparition d'adhérences pelviennes et la prévention des obturations tubaires.

C'est pourquoi nous pensons que les infections pelviennes aiguës et subaiguës ne peuvent que bénéficier d'une *corticothérapie bien conduite*.

CHAPITRE II

LA STÉRILITÉ SECONDAIRE A LA TUBERCULOSE UTERO-ANNEXIELLE

Une fois écartées les formes de tuberculose génitale basse qui sont hors du sujet qui nous intéresse, on peut isoler trois grandes formes de tuberculose utéro-annexielle :

- 1° La tuberculose tubo-utérine aiguë évolutive.
- 2° La tuberculose utéro-annexielle chronique.
- 3° Les formes latentes.

Avant d'étudier ces formes, il nous faut faire un bilan rapide des lésions anatomo-pathologiques ; il éclairera le mode d'action de la corticothérapie.

A. — LES LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Nous emprunterons leur description à l'étude qu'en a fait le Professeur agrégé DUPERRAT [16].

1° LES LÉSIONS TUBAIRES :

Elles sont très fréquentes. Certains auteurs avancent même le chiffre de 20 à 25 % du chiffre global des salpingites.

- a) Formes miliaires aiguës, subaiguës et chroniques, soit sèches, soit ascitiques.
- b) Formes ulcéro-caséeuses et fibro-caséeuses, s'accompagnant de pelvi-péritonite.
- c) Formes avec épanchements intra-tubaires : hydrosalpinx, hématosalpinx, pyosalpinx ou abcès froid tubaire.

Les auteurs anglo-saxons insistent sur l'aspect du pavillon tubaire : contrairement aux infections gonococciques où il est renfermé et obli-téré, ici il est éversé et béant ; ce fait explique vraisemblablement certaines poussées évolutives de pelvipéritonites par vomique tubaire. Nous aurons aussi à discuter son rôle dans la pathogénie des gros-sesses extra-utérines.

d) D'autres formes plus discrètes :

- nodulaires isthmiques avec intégrité de l'extrémité distale ;
- scléreuses rétractées ;
- sténosantes ;
- micro-lésions.

2° LES LÉSIONS UTÉRINES :

Les grosses lésions du type de la tuberculose caséuse massive de l'utérus ou de la tuberculose macronodulaire du myomètre sont excep-tionnelles.

Beaucoup plus fréquentes, par contre, sont les lésions d'endo-mérite tuberculeuse. Elles posent le problème complexe des follicules giganto-épithélioïdes, tant dans leur nature même que dans leur découverte, l'endomérite tuberculeuse étant essentiellement pauci-nodulaire.

Le problème de la nature tuberculeuse de ces follicules a en effet été souvent discuté. Certes, d'autres étiologies peuvent être proposées :

- corps étrangers : huileux, lipiodol, talc ;
- rétention de certains débris tissulaires (placenta ou caillots) ;
- cytolyse d'un tube glandulaire ;
- sarcoïdose de Besnier-Boeck ;
- certaines infections microbiennes ou virales ;
- mycoses et en particulier les moniliasés.

Toutes ces objections sont valables et, si l'on peut certes arriver à faire la preuve de l'origine de ces étiologies, par contre il est impos-sible de retrouver des bacilles de Koch sur les coupes.

De sorte que le diagnostic anatomo-pathologique doit être extrê-mement prudent et doit toujours être confronté avec les autres élé-ments de la clinique. Parfois même, l'affirmation ne pourra être donnée que par une épreuve thérapeutique.

Mais ce qu'il est essentiel de connaître, c'est que :

- la tuberculose génitale de la femme est le plus souvent utéro-annexielle ;
- elle réalise actuellement avec une grande fréquence des formes latentes ;

- quelle qu'en soit la localisation, la guérison s'effectue toujours spontanément par un *processus de fibrose*. C'est là un point capital sur lequel nous aurons à revenir pour expliquer l'action de la corticothérapie. Le savoir, c'est déjà comprendre la nécessité d'un *traitement le plus précoce possible* des formes évolutives.

B. — LA CLINIQUE

Nous avons dit au début de ce chapitre que l'on pouvait classer les formes de tuberculose utéro-annexielle en trois grands groupes. Nous n'étudierons ici que :

- 1° La tuberculose tubo-utérine aiguë évolutive.
 - 2° Les formes latentes,
- en reportant l'étude des formes chroniques dans la troisième partie où nous envisagerons l'utilisation de la corticothérapie dans les processus plastiques séquelles.

1° LA TUBERCULOSE TUBO-UTÉRINE AIGUE ÉVOLUTIVE :

Cette forme fut longtemps considérée comme la plus fréquente. Aujourd'hui, elle apparaît n'occuper qu'une place beaucoup plus limitée.

On peut en distinguer deux aspects principaux que nous décri-
rons rapidement :

- a) *La tuberculose salpingo-péritonéale ascitique*. — Anatomiquement, c'est une tuberculose miliaire des trompes, s'accompagnant d'une réaction péritonéale de voisinage avec épanchement abondant.
- Le début est lent et insidieux, marqué par :
 - quelques troubles gastro-intestinaux ;
 - des signes d'imprégnation bacillaire : température vespérale, sueurs nocturnes, amaigrissement progressif ;
 - des troubles de la menstruation : soit retards, soit aménorrhée franche ;
 - à ce stade, l'examen aura beaucoup de mal à mettre en évidence l'ascite, même en position gènu-pectorale.
- Progressivement le tableau va se compléter avec :
 - altération de l'état général et amaigrissement ;
 - température élevée ;

- ascite importante donnant un abdomen globuleux à peau pâle sillonnée par des stries de circulation collatérale et présentant le classique signe du flot ;
- au T.V. ou T.R. parfois on percevra difficilement des annexes hypertrophiées douloureuses ; le plus souvent, on ne sentira qu'un petit utérus hypoplasique à col conique.
- Le diagnostic en est difficile, en particulier avec une tumeur végétante de l'ovaire. On se basera surtout sur :
 - les caractères du liquide : lymphocytaire en cas de tuberculose
 - contenant des cellules néoplasiques en cas de tumeur maligne ;
 - les résultats de l'inoculation du liquide au cobaye.
- Le pronostic est en général bon :
 - la généralisation est rare ;
 - grâce au traitement, la guérison est de règle, mais dans de nombreux cas au prix d'une salpingite rétractile, d'un hydro-salpinx, d'une obturation tubaire, d'une stérilité.

Nous verrons que la corticothérapie a apporté d'appréciables améliorations dans la prévention de ces séquelles redoutables.

b) La tuberculose fibroc-caséeuse. — Anatomiquement, c'est une tuberculose salpingienne avec péritonite fibro-caséeuse.

— Cliniquement, on est en présence d'une salpingite aiguë ressemblant étrangement au tableau que nous avons décrit dans le chapitre précédent, mais qu'il va falloir rattacher à sa véritable origine tuberculeuse.

— Le diagnostic étiologique, bien souvent, devra s'appuyer sur des nuances :

- évolution lente non influencée par les moyens thérapeutiques habituels ;
- existence d'antécédents de troubles menstruels, retard ou anomalie de la puberté, épisodes d'aménorrhée.

— Les examens complémentaires possibles seront assez restreints ici : tous les procédés d'exploration directe : hystérosalpingographie, biopsie d'endomètre, coélioscopie, ne peuvent être utilisés au cours de ces poussées évolutives. Il faudra se contenter des réactions spécifiques, des examens hématologiques et des examens bactériologiques.

— Réactions spécifiques :

La cuti-réaction : on attachera plus de valeur à un virage récent qu'à une réaction positive dont on ignore depuis quand elle l'est et dont on connaît le peu de fidélité des résultats.

La réaction de floculation de Vernes (Vernes-résorcine) est positive dans la plupart des pyrexies.

Par contre, beaucoup plus fidèle est la réaction de Middlebrook-Dubos, consistant en une agglutination d'hématies sensibilisées à la tuberculine par les anticorps contenus dans le sérum des sujets tuberculeux.

La réaction est considérée comme positive quand l'hémagglutination se produit pour une dilution de $1/8^e$. Le titre d'hémagglutination est d'autant plus élevé que le processus bacillaire est plus évolutif ; le taux des anticorps suit l'évolution de la maladie et régresse sous l'effet du traitement.

Une réaction négative ne permet pas à elle seule d'écarter de façon formelle une tuberculose.

— Les examens hématologiques n'apportent eux aussi guère de renseignements ici : comme dans toutes les pyrexies élevées, la vitesse de sédimentation est accrue, l'anémie fréquente, la leucopénie relative, la lymphocytose légèrement élevée.

— L'examen bactériologique des sécrétions utérines ou du sang des règles (quand elles existent) donne de bien meilleurs résultats. Il devra comporter, outre l'examen direct après coloration de Ziehl-Nielsen — qui en général ne montre rien — un ensemencement sur milieu spécialisé (Petrignani, Lowenstein, Dubos) et une inoculation au cobaye. Les examens devront être répétés et, si les résultats ne sont pas absolument constants, cette méthode reste néanmoins la plus satisfaisante de celles proposées pour le diagnostic de ces formes évolutives.

— L'évolution :

Autrefois, avant les antibiotiques, les accidents les plus graves étaient l'infection secondaire, la suppuration, la fistulation.

Actuellement, avec les antibiotiques — auxquels nous verrons que, dans certains cas, nous associons la corticothérapie —, parfois on arrive à une rétrocession complète des lésions ; en cas d'échec, la chirurgie est possible dans des conditions moins mutilantes.

2° LA TUBERCULOSE TUBO-UTÉRINE FLORIDE OU LATENTE :

a) *Circonstances de découverte.* — Très souvent ce sont des formes silencieuses ou pauci-symptomatiques, où la tuberculose est en général découverte au cours des examens systématiques que l'on pratique pour rechercher la cause d'une stérilité.

Beaucoup plus rarement trouve-t-on quelques troubles légers de la menstruation : aménorrhée ou méno-métrorragies.

b) *L'examen clinique.* — Est en général normal : il n'y a aucune modification génitale perceptible au toucher vaginal.

c) *La courbe de température matinale.* — Notre maître BRET nous a appris à l'exiger de toute femme venant consulter pour n'importe quel syndrome gynécologique ; grâce à elle, on peut fixer avec davantage de précision la date où doivent être pratiqués les examens complémentaires.

On peut rencontrer ici deux types de courbes :

- monophasique à registre élevé : $37^{\circ}7 - 37^{\circ}8$;
- élévation intermittente menstruelles : la température s'élève au moment des règles et pendant toute la durée au-dessus de 38° .

d) *Les examens complémentaires* que nous avons vus à l'occasion des formes fibro-caséuses n'ont guère davantage de valeur ici :

- cuti-réaction ;
- réaction de floculation de Vernes : positive, elle doit attirer l'attention chez une femme apyrétique ;
- la hémagglutination de Middlebrook-Dubos : ce que nous en avons dit reste valable ;
- la vitesse de sédimentation doit, en dehors d'une pyrexie, être accélérée au moins pendant trois jours ;
- la culture des leucorrhées et du sang des règles avec inoculation au cobaye.

e) *La biopsie d'endomètre* pratiquée en fin de cycle par certains avec une canule de Novak, par BRET avec une petite curette fenêtrée du type Sims, large de 3 mm — qui permet l'extraction non douloureuse de fragments exceptionnellement larges, faciles à récupérer car ils restent adhérents sur le bec tranchant.

Il faut prélever quatre fragments : sur chaque face et chaque bord.

Les uns seront placés dans du liquide de Bouin et envoyés à l'examen anatomo-pathologique ; la date la plus favorable pour le prélèvement est située juste avant les règles.

Les autres, placés dans du sérum physiologique, seront destinés à un broyage. Le broyat sera d'une part cultivé sur milieu spécialisé, d'autre part inoculé au cobaye.

f) *L'hystérosalpingographie :*

— Le produit de contraste employé : beaucoup d'auteurs préconisent les organo-iodés hydrosolubles parce qu'ils donnent des images très fines et qu'ils s'éliminent très vite, évitant des risques de rétention et permettant de faire le cliché de contrôle vingt minutes après. Mais ils ont plusieurs inconvénients : injections douloureuses, produit non antiseptiques, d'où nécessité pour PALMER d'y associer des antibiotiques, nécessité de pouvoir pratiquer des séries de clichés très rapides

— ce qui, dans beaucoup de services de radiologie est impossible. C'est pourquoi nombre d'hystérogaphies sont encore faites au lipiodol fluide.

— Prise des clichés :

Outre les clichés classiques de face, trois quarts et profil, il faut prendre :

- un cliché sans préparation ou cliché 0 pour dépister les calcifications ;
- des clichés d'évacuation montrant souvent une imprégnation des plis, des contours de fungus, et dans les injections vasculaires une mince rétention dans les replis muqueux ou dans les réseaux lymphatiques sous-épithéliaux ;
- toujours refaire un autre cliché de contrôle cinq ou six jours après pour juger d'une diffusion tardive, d'une rétention suspendue à un processus plastique localisé ;
- ces clichés de contrôle pourront être pris soit en position debout, soit en décubitus latéral pour dépister les niveaux liquides des hydrosalpinx (DALSACE et GRANJON).

— Les calcifications

sont loin d'être constantes, mais quand on les trouve elles constituent un argument de valeur en faveur de la tuberculose ; elles représentent des calcifications de ganglions, ou d'abcès tubaires ; parfois, on rencontre de multiples nodules calcifiés parsemés sur l'épiploon, les séreuses tubaires ou utérines ; elles sont vraisemblablement dues à la guérison des granulations péritonéales.

— Les images intra-isthmiques :

« Les modifications du col se présentent sous forme de fistules et de récessus et sont localisées à l'isthme et à la partie supérieure du canal cervical » (ASPLUND et RYDER). Les images réalisées donnent une ombre tomentueuse, diverticulaire, imprécise, décrite sous le nom d'image « en crinière » ou « pennée ».

— Les images utérines :

- La cavité utérine est souvent malformée (utérus bicornis).
- Convexité exagérée du fond utérin avec endomètre finement dentelé.
- Irrégularité des bords, fines ondulations arrondies polycycliques ; ce sont souvent des signes de fungus tuberculeux, de même que la présence sur le cliché de face de pommelures, d'images en mie de pain.
- Parfois, moins caractéristique, il s'agit seulement d'hyperplasie simple et d'œdème donnant naissance à des images de plis

ou de plages de densité moindre et de formes diverses (trèfle, lancéolée...).

- Les images d'amputation : au niveau des cornes, elles traduiraient un processus évolutif. Nous envisagerons un peu plus loin le problème spécial des synéchies.
- Les injections vasculaires sont un des meilleurs tests de grande probabilité de l'origine tuberculeuse. « L'injection commence
« au niveau de la corne ou du fond utérin et s'étend aux bords.
« L'image produite est très finement réticulée. Sur les clichés
« d'évacuation et sur ceux de contrôle pris le lendemain, il
« persiste une mince imprégnation qui dessine la forme de la
« cavité utérine. Cette image peut correspondre aussi bien à
« une imprégnation d'une muqueuse exubérante et fongueuse
« qu'à une stase du produit de contraste dans les lymphatiques sous-muqueux. Cette morphologie est bien différente
« des injections massives et localisées qu'on rencontre au
« niveau des tumeurs vasculaires ou qui ont pris naissance au
« niveau d'un vaisseau béant d'un endomètre atrophique. Mais
« pour sa production, l'injection vasculaire laisse supposer un
« état particulier de la muqueuse utérine et c'est pourquoi nous
« la considérons comme un témoin de lésion évolutive. Sa disparition est pour nous un des tests de guérison » (BRET et LEGROS [16]).

— Les images tubaires :

- L'absence totale de trompe est un aspect peu typique et ne peut être retenu qu'associé à des antécédents tuberculeux, à des calcifications, à des modifications de contour.
- Les modifications de la moitié interne sont un bon signe de tuberculose.

La trompe peut être tronquée, réduite à sa moitié interne, paraître se terminer en dehors par une extrémité sacculaire ; les aspects correspondent aussi bien à l'existence d'un moignon de trompe amputée qu'à un pyosalpinx bilatéral.

Très caractéristiques sont les déformations en fil de fer ou en tuyau de pipe.

- Les modifications de la moitié externe sont beaucoup plus variées.

Au niveau de l'ampoule, on peut observer une dilatation sacculaire donnant des images en nid d'abeilles, aréolaires, en rosace, en mie de pain, en traînée.

L'aspect en chapelet est très caractéristique : la trompe est représentée par une série de nodosités successives reliées par

une ombre linéaire. Ce serait une forme de tuberculose en pleine évolution.

L'image des plis longitudinaux a une valeur si les plis sont gros, longitudinaux ou onduleux. Ces images sont visibles sur les clichés de contrôle après lipiodol.

Le segment ampullaire peut se présenter sous la forme d'images échappant à toute description, à bords irréguliers, déchiquetés, en tache d'encre, marécageux. La classique image des hydro-salpinx, image à gouttelettes sombres parfaitement arrondies. L'interprétation des deux dernières descriptions est assez difficile et il est impossible de leur étiqueter systématiquement une origine tuberculeuse.

— Les images de contrôle :

Leur étude est indispensable car l'aspect en est souvent très différent. Certaines images de plis tubaires prennent un aspect très caractéristique et les images de rétention signent l'obturation tubaire.

Il faut rechercher avec soin de petites ponctuations fines, sur la paroi latérale du pelvis ; elles sont révélatrices de petites symphyses localisées.

Les images de péritonite plastique encapsulant pavillon et ovaire seront décelables par le lipiodol sur les clichés de contrôle.

Les fines adhérences donnent de jolies images en volute, en mèche de cheveux suspendue au milieu du pelvis.

Un discret brassage de la grande cavité atteste d'un passage dans la grande cavité.

— Images évolutives, images de séquelles ? Modifications des images sous traitement.

« Nous voudrions, écrivent BRET et LEGROS [16], demander plus à la radiologie et ce, dans le but de guider le traitement. Mais, malgré l'analyse aussi précise qu'on le voudra des images radiologiques, il est impossible actuellement de distinguer, sur une seule série de clichés, les images évolutives des images de guérison. Il en peut être autrement des aspects considérés à des époques successives, les modifications enregistrées traduisant une disparition progressive des lésions tuberculeuses.

« C'est l'examen de clichés successifs, pris à des époques différentes et après traitement, qui aura seul de la valeur. »

g) *La cœlioscopie.* — Après création d'un pneumo-péritoine artificiel, elle sera pratiquée soit par voie abdominale, soit par voie vaginale. Nous emprunterons à PALMER la description des lésions que l'on peut rencontrer :

— Forme miliaire :

Les trompes sont plus rouges que normalement et il existe à leur surface un semis de fines granulations jaunâtres qui peuvent s'étendre jusqu'à l'utérus.

— Forme nodulaire :

On trouve sur une ou sur les deux trompes une ou plusieurs nodosités séparées par des zones rétrécies. Il est possible que ce soit des abcès caséux en voie de calcification ou des zones d'œdème et d'hypertrophie lardacée de la muqueuse.

— Forme adhésive :

Cette forme, en principe non caractéristique de la tuberculose, en est rapprochée parce qu'il existe de temps en temps quelques granulations caractéristiques associées.

— Forme pseudo-salpingitique :

Aspect d'une banale salpingite, mais la conservation des franges du pavillon, plus ou moins hypertrophiées, doit faire penser à la tuberculose.

C. — LE TRAITEMENT

1° POURQUOI TRAITER ET TRAITER TOT ?

L'ensemble des faits que nous venons de décrire montre bien que la tuberculose utéro-annexielle puisse prendre une part importante dans les statistiques de stérilité. Il y a là matière à une prophylaxie efficace, et ce n'est pas à un stade tardif, là où la fibrose sera définitive, qu'il faudra traiter, mais bien au contraire au moment même de l'évolution aiguë de l'affection. Combien de fois en effet, dans une consultation de gynécologie ou de stérilité, voit-on des femmes qui, à la suite de quelques années de mariage, viennent consulter pour stérilité malgré leur désir de maternité et chez lesquelles on retrouve au moment de leur adolescence soit des troubles de la menstruation, soit même une annexite contemporaine d'une tuberculose primaire, qui n'ont pas été traités à cette époque.

Dans ce cadre, il est encore trop tôt pour juger de l'efficacité de la médication antituberculeuse ; mais si l'on en juge par les statistiques récentes concernant la tuberculose pulmonaire, il ne semble pas impossible de penser que l'on puisse trouver là matière à une prophylaxie intéressante.

2° RÈGLES GÉNÉRALES DU TRAITEMENT :

Il est inutile d'individualiser autant de variantes de traitement que l'on peut décrire de formes cliniques. Les grandes lignes du traitement ont été bien résumées par BRET et LEGROS [16], et nous les reproduisons ici :

a) Toutes les formes cliniques de la tuberculose génitale doivent d'abord être traitées médicalement, sans aucune distinction d'âge, de date d'apparition, d'étendue des lésions.

b) Le principe essentiel consiste à faire arriver le maximum de produits actifs au contact des lésions :

- par voie générale ;
- par voie focale et périfocale ;
- en essayant de réduire les phénomènes inflammatoires ou les barrières fibreuses et scléreuses si intenses dans la tuberculose.

c) Le traitement doit être d'emblée maxima, quotidien et continu jusqu'à la guérison sous peine de s'exposer aux récives et à la résistance des médicaments.

d) Nous sommes opposés à toute notion de limitation du traitement dans le temps et les doses de produits employés.

e) L'hospitalisation est nécessaire.

f) L'arrêt du traitement ne pourra être envisagé qu'après le retour plusieurs fois constaté des différents tests à la normale ou la constatation de lésions cicatricielles non évolutives.

3° TRAITEMENT PAR VOIE GÉNÉRALE :

La streptomycine est injectée par voie intra-musculaire à dose de 1,50 g pendant dix jours, puis à la dose habituelle de 1 g par jour. Nous y associons P.A.S. et acide nicotinique en général en perfusion intraveineuse. Le traitement est poursuivi pendant au moins quarante-cinq jours et les examens de surveillance donnent les renseignements nécessaires pour savoir si le traitement doit être poursuivi. Dans un cas, il a fallu continuer le traitement jusqu'à une dose totale de 268 g de streptomycine.

4° LA CORTICOTHÉRAPIE :

Nous l'associons systématiquement au traitement antibiotique, mais avant de le commencer, nous exigeons que tous les examens

paracliniques (que nous avons étudiés dans l'introduction) soient normaux. Nous l'appliquons aux doses que nous avons vues :

- 100 mg par jour pendant 10 jours
- 75 mg » »
- 50 mg » »
- 25 mg » »

Le traitement antibiotique doit toujours avoir été commencé depuis plusieurs jours et doit être poursuivi pendant et après la fin de la corticothérapie.

5° LE TRAITEMENT PAR VOIE LOCALE :

Nous utilisons les instillations utéro-tubaires de :

- 125 mg d'hydrocortisone
- 1 million de pénicilline
- 1 g de streptomycine

Ces instillations, au rythme de 2 ou 3 par semaine, avec un maximum de 12 séances, ne sont commencées que dans la deuxième partie du traitement par voie générale. Elles ne doivent jamais être faites brutalement mais, au contraire, avec beaucoup de douceur et de patience et doivent être indolores.

6° LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT :

Elle doit s'exercer sur plusieurs points :

- a) Surveillance de la compatibilité de la corticothérapie.
- b) Refaire les examens pratiqués pour le diagnostic au cours et à la fin du traitement.
- c) Les tests de guérison.

Pour interrompre le traitement, il faut se montrer très sévère ; il faut que la réaction de Middlebrook-Dubos soit négative, que les prélèvements histologiques ne montrent plus de follicules épithélioïdes, que les cultures se négativent. Quant aux images radiologiques, on sait qu'il est pratiquement impossible de définir des images évolutives et des images de séquelles. En fait, ce sera seulement la fixité des images après traitement qui pourra avoir de la valeur. Et il semble bien, en fin de compte, que ce soit la vitesse de sédimentation recherchée trois jours de suite, puis répétée deux ou trois fois pendant trois jours qui, par son retour à la normale, se montre le meilleur test de guérison.

D. — L'APPORT DE LA CORTICOTHÉRAPIE

Nous n'avons envisagé ni le traitement chirurgical, ni les récidives des processus infectieux. Nous pensons que l'apport de la corticothérapie a modifié en grande partie ces deux problèmes. Les limites d'une chirurgie mutilatrice ont, grâce à elle, été repoussées et sous son action bien des foyers — qui, autrefois, se sclérosaient, s'enkystaient et devaient être enlevés — peuvent, maintenant, être atteints par le traitement antibiotique. La chirurgie a ainsi perdu une partie de ses indications, mais lorsqu'elle reste indispensable, elle peut, là aussi, être effectuée dans de meilleures conditions car elle peut rester limitée à l'ablation de la lésion grâce à la corticothérapie qui a prévenu ou fait disparaître les adhérences pelviennes.

Le problème des récidives a été lui-même considérablement modifié de façon parallèle. La corticothérapie supprimant ces foyers enkystés qui étaient autant de dangers de reviviscence, a notablement diminué les risques des récidives.

Dans les deux cas, la corticothérapie a été une amélioration importante, mais il demeure néanmoins des cas chirurgicaux certes plus faciles techniquement ; il persiste aussi des dangers de récidives, surtout quand le traitement médical est intervenu trop précocement.

La corticothérapie a trouvé une indication de choix dans la tuberculose utéro-annexielle. Elle en a considérablement modifié le traitement et surtout amélioré les résultats, mais malheureusement elle ne suffit pas encore à prévenir toutes les stérilités secondaires à des processus de tuberculose utéro-annexielle.

CHAPITRE III

LA STERILITE SECONDAIRE AUX PROCESSUS PLASTIQUES SEQUELLES

Nous avons voulu grouper dans ce chapitre, et sous cette dénomination très générale, tous les processus plastiques qui peuvent atteindre l'appareil génital féminin ; dans un grand nombre de cas, des antécédents infectieux peuvent être retrouvés et mis en cause ; dans quelques cas, malgré un interrogatoire minutieux, malgré des recherches biologiques et bactériologiques, aucune preuve formelle ne peut être fournie et l'origine infectieuse ne peut qu'être soupçonnée.

Le plus souvent, ce sont des femmes qui viennent consulter pour stérilité et c'est en les interrogeant que l'on apprend que :

1° Certaines ont des antécédents de un ou plusieurs avortements volontaires qui, parfois, se sont bien passés, sans température importante et, semble-t-il, sans phénomènes pelviens ; mais parfois aussi, se sont accompagnés d'une réaction fébrile importante, d'une poussée inflammatoire salpingienne ayant nécessité une hospitalisation plus ou moins longue et des traitements variés ; dans la majorité des cas (simples ou compliqués), il y a eu curetage.

2° Certaines ont déjà eu un ou plusieurs enfants, mais racontent que le dernier accouchement a été difficile, que les suites de couches ont été fébriles, avec une mauvaise involution utérine, avec la persistance de lochies fétides plus ou moins purulentes — toutes manifestations qui ont difficilement régressé avec les utérotoniques, les antibiotiques, voire la vaccinothérapie. Parfois même, a-t-on la douloureuse surprise de retrouver un curetage dans le post-partum immédiat (!).

3° Dans d'autres cas, ce sont des phénomènes de salpingite aiguë, de pelvipéritonite, qui ne sont nullement liés à une étiologie abortive. Le premier signe peut avoir été une leucorrhée rebelle aux traitements médicaux et pour laquelle on a pratiqué une électrocoagulation du col, thérapeutique pouvant même être le facteur déclenchant de l'épisode pelvien. Parfois, on retrouve des crises de leucorrhée séquelle lorsque la femme est fatiguée.

4° Chez certaines femmes, on ne retrouve que des antécédents d'avortement spontané, paraissant liés à une origine endocrinienne que l'on a traitée ou d'accouchement parfaitement normal tant dans son mode de déroulement que dans les suites de couches. Il n'est pas impossible de trouver chez elles des phénomènes d'obturation tubaire par exemple, dont on a du mal à expliquer l'origine et pour lesquels on fait intervenir des notions de terrain particulier ; en rapprochant ces faits des cicatrices chéloïdes et de la facilité avec laquelle certains sujets font des « adhérences », on peut seulement dire que certains individus doivent avoir une prédisposition naturelle ou acquise. Mais pourquoi ?

5° Chez d'autres, on ne découvre qu'un antécédent de grossesse extra-utérine qui a nécessité une laparotomie.

6° Enfin, il reste un groupe de femmes chez qui l'interrogatoire, même le plus minutieux, ne retrouve rien. Elles sont mariées depuis plusieurs années et, malgré leur désir de maternité, n'arrivent pas à devenir enceintes.

7° En résumé, que l'on ait retrouvé dans les antécédents des facteurs favorisants qui puissent guider les recherches, ou que l'interrogatoire n'ait rien révélé, la stérilité maritale ayant été écartée rapidement par les examens classiques, on se trouve placé devant le problème d'une stérilité féminine.

Nous pouvons, peut-être de façon arbitraire mais pour en simplifier l'exposé, classer les anomalies que nous allons rencontrer en trois groupes :

A — Les séquelles tubaires ;

B — Les processus pelviens douloureux ;

C — Les synéchies ;

nous réservant d'étudier dans un quatrième groupe le problème un peu spécial des grossesses extra-utérines.

* *

A. — LES SÉQUELLES TUBAIRES

Elles peuvent être de deux ordres :

— l'hydrosalpinx ;

— les obturations tubaires.

1° L'HYDROSALPINX :

a) Anatomie pathologique : C'est une trompe fermée au niveau du pavillon, dilatée, kystique et remplie d'un liquide qui, à l'œil nu, semble clair et transparent comme de l'eau mais qui, en réalité, contient des leucocytes, des polynucléaires altérés et parfois même des microbes. Il existe de grosses altérations de la muqueuse et de la paroi de la trompe, de type infectieux avec œdème du chorion, présence de leucocytes et de polynucléaires. La paralysie des nerfs et des fibres musculaires explique la distension de la trompe.

b) La clinique ne va pas apporter de grands renseignements :

— Faut-il penser à la possibilité d'une infection génitale chronique sur l'existence d'un syndrome intermenstruel acquis, comme le suggère BÉCLÈRE [27] ?

— Au T.V., au maximum peut-on sentir à bout de doigts dans l'un ou les deux culs-de-sac latéraux du vagin une petite tuméfaction grosse comme un œuf de pigeon, dont on a peut-être trop tendance à dire rapidement que c'est l'ovaire.

c) L'hystérosalpingographie peut être faite soit au lipiodol, soit aux organo-iodés. Les images vont un peu différer selon la méthode utilisée :

— au lipiodol, l'aspect caractéristique est l'image en gouttes suspendues : le lipiodol ayant une densité très différente du liquide contenu dans l'hydrosalpinx se sédimente en petits disques noirs d'égale diamètre qui restent prisonniers dans la trompe. Sur le cliché de contrôle — et souvent même longtemps après — on note d'une part l'absence d'image de brassage traduisant qu'il n'y a pas de passage tubaire et, d'autre part, la persistance des images en gouttes au même endroit dans les trompes ;

— avec les organo-iodés hydrosolubles, au contraire, le produit opaque se mêle au liquide et va opacifier et dessiner l'hydrosalpinx.

2° LES OBTURATIONS TUBAIRES :

a) Anatomiquement, elles peuvent siéger sur tout le trajet de la trompe jusqu'à son pavillon. Certains auteurs avaient même voulu faire rentrer les obturations par agglutination dans le cadre des hydrosalpinx parce que souvent elles s'accompagnent d'une petite lame liquidienne en amont. En réalité, cette opinion est peu défendable, car les problèmes diagnostiques et thérapeutiques ne sont pas les

mêmes. Aussi au maximum, est-on en droit d'admettre que l'obturation du pavillon puisse constituer une forme de transition.

Dans quelques cas, c'est plus un accollement des deux parois tubaires plus ou moins réunies par des adhérences fibreuses qu'une véritable obturation.

Souvent, il s'agit d'une véritable modification de l'épithélium tubaire avec perte des cils et altération de l'endothélium amenant une coalescence des deux parois.

b) L'examen clinique ne révélera aucun signe particulier. Ce sont les examens paracliniques qui feront le diagnostic.

c) L'insufflation utéro-tubaire kymographique va permettre de distinguer deux variétés : l'obturation tubaire complète et la sténose :

— dans l'obturation, il y a absence totale de passage du gaz, ce qui se traduit par l'enregistrement d'une ligne d'abord ascendante, puis horizontale quand on arrête l'arrivée du gaz et ce, quelle que soit la pression, même si elle est très élevée. Cette droite est caractéristique et se poursuivra tant que l'on maintiendra la pression. Théoriquement, d'après BONNET, on pourrait, sur l'allure de la courbe et sur sa pente, localiser le niveau d'obturation : une obturation au niveau du pavillon donnerait une courbe plus oblique et plus incurvée que si le siège était au niveau de la corne utérine ;

— dans la sténose, il y a passage d'une certaine quantité de gaz à travers la partie rétrécie de la trompe.

Le tracé va s'établir de la façon suivante :

— après un premier segment de montée de pression, lorsque le gaz commence à passer à travers la sténose, on constate que le nouveau segment de tracé est plus oblique que le premier, et surtout son incurvation augmente. Plus la sténose est étroite, moins l'incurvation est accentuée ;

— si, à pression élevée, le tracé n'est pas arrivé à l'horizontale, en arrêtant l'arrivée du gaz, on enregistre un tracé de baisse de pression plus ou moins rapide selon le calibre de la sténose, c'est-à-dire selon la quantité du gaz qui s'échappe ;

— théoriquement, là aussi selon BONNET, en fonction de la pente de la courbe, on pourrait situer le siège de la sténose.

— Dans les deux cas, il faut toujours se méfier des spasmes et, avant de conclure, refaire une nouvelle insufflation après repos et antispasmodiques.

— L'insufflation tubaire, plus facile à répéter souvent que l'hystérographie, est un moyen pratique pour suivre l'efficacité du traitement.

d) L'hystérosalpingographie au lipiodol : elle a l'avantage de localiser exactement le lieu où siège l'obturation et de donner une image de toute la trompe s'il n'y a qu'une sténose.

— Dans l'imperméabilité tubaire bilatérale, les trompes ne sont pas injectées du tout : on ne voit sur le cliché que l'image de l'utérus. Mais pour être bien sûr qu'il n'y a pas de passage, encore faut-il prendre des clichés de $3/4$ pour vérifier que les trompes ne se projettent pas derrière l'utérus. Cette absence de passage signe l'obturation, mais on ne sait pas quel est l'état du segment en aval : ampoule et pavillon.

— Quand l'image ne dessine que l'isthme ou la portion interstielle, il est rare que l'obturation siège des deux côtés au même niveau et il faut alors étudier de près l'aspect de la trompe. Il faut noter aussi que, dans certains cas de sténose serrée où l'on a obtenu un passage gazeux à l'insufflation, on peut très bien ne pas avoir d'image radiologique à l'hystéroggraphie au lipiodol à cause de la viscosité du produit opacifiant.

L'aspect habituel souple, sinueux, contracté, de la trompe peut faire place à un aspect rigide : la trompe a perdu sa contractilité et apparaît sous forme d'une tuyau de pipe ; le lipiodol la remplit irrégulièrement : une succession de petites dilatations séparées par une succession de rétrécissements donne à la trompe l'allure d'un chapelet. Parfois, le lipiodol atteint l'ampoule qui, incomplètement remplie, prend un aspect flou, à contours irréguliers en mie de pain. Sur son trajet, la trompe peut présenter de petites sacculations transversales. La paroi tubaire peut contenir de véritables nodules. Toutes ces images, nous l'avons déjà vu, sont hautement évocatrices de tuberculose annexielle au stade cicatriciel.

Lorsque l'ostium abdominal est obturé par un simple accollement des franges, la trompe apparaît légèrement dilatée par le lipiodol sous pression.

— L'hystéroggraphie au lipiodol devra toujours comporter un cliché de contrôle le lendemain ou le surlendemain qui montrera :

- qu'il n'y a pas d'image de brassage, donc pas de passage ou que, parfois, il existe une très minime filtration ;
- qui permettra de retrouver les images déjà vues au cours de l'hystéroggraphie, mais souvent décantées et plus nettes.

e) L'hystéroggraphie aux organo-iodés hydrosolubles a été préconisée par de nombreux auteurs parce que donnant des images plus fines et ayant un meilleur pouvoir de filtration. En réalité, elle n'est pas sans dangers infectieux et, pour cela même, doit toujours être pratiquée sous traitement antibiotique. D'autre part, elle nécessite

une technique rigoureuse, en particulier une prise très rapide des divers clichés, de sorte qu'elle est moins utilisée que ne le préconisaient ses promoteurs.

Certains auteurs, parmi lesquels DALSACE, conseillent d'associer dans la même séance insufflation tubaire et hystérogographie.

f) La gynécographie, qui consiste à prendre des clichés en position de Trendelenburg, après création d'un pneumo-péritoine, donne souvent des images intéressantes de la morphologie tubaire. Elle a l'avantage de pouvoir être combinée avec l'hystérosalpingographie.

B. — LES PROCESSUS PELVIENS DOULOUREUX

Ils peuvent soit intéresser uniquement les annexes, soit s'associer avec une cellulite pelvienne chronique réalisant une rétroversion fixée.

1° LES ADHÉRENCES ANNEXIELLES :

Nous nous référerons aux descriptions que PALMER en a faites aux colloques sur la fonction tubaire [27] et dans une publication récente [59].

- a) Anatomiquement, elles peuvent être de plusieurs types :
- capsule plus ou moins complète emprisonnant l'ovaire et ne permettant pas l'issue de l'ovule ;
 - capsule emprisonnant le pavillon et ne lui laissant pas capturer l'ovule ;
 - fixation du pavillon à distance de l'ovaire ;
 - coudures de la trompe, brides et adhérences péri-tubaires et péri-ovariennes ;
 - agglutination des franges du pavillon.

b) L'examen clinique : un T.V. minutieux peut retrouver une annexe prolabée et fixée douloureuse.

c) L'insufflation utéro-tubaire. En faveur d'adhérences, plaideront :

- l'existence d'une douleur latérale pendant le passage du gaz alors que l'auscultation confirme le passage du gaz ;
- l'absence de douleurs scapulaires quand on a fait passer plus de 100 cm³ de gaz carbonique, mais — dit PALMER — : « Il y a des femmes dont le péritoine phrénique est peu sensible et il y a aussi

des cas de rétroversion sans adhérence où le gaz reste en partie bloqué dans le fond du pelvis sous l'utérus rétroversé » ;

- dans quelques cas, PALMER a pu poser « le diagnostic ferme d'adhérences encapsulantes sur la provocation d'une douleur latérale ne survenant qu'après le passage d'une quantité assez importante de gaz et croissant ensuite à mesure que l'insufflation se poursuit ».

d) L'hystérosalpingographie au lipiodol donne de précieux renseignements, à condition d'avoir fait un cliché d'évacuation après avoir retiré canule et pince à col pour permettre aux organes de revenir en place, et deux clichés de contrôle, l'un au bout de deux jours, l'autre au bout de huit jours. Une rétention localisée dans la région annexielle pourra, selon PALMER, être interprétée comme intra-tubaire si elle a la forme, le contour et approximativement le siège de l'ampoule sur le cliché d'évacuation ; sinon, elle sera considérée comme extra-tubaire, donc montrant les adhérences.

Sur le cliché de contrôle, on cherchera à voir une tache fusiforme centrale à contours nets, correspondant à l'ampoule mal vidée et une couronne de taches à contours plus flous, correspondant au lipiodol qui a pénétré dans les adhérences.

DALSACE avait proposé que l'on associe une insufflation tubaire après injection d'une faible quantité de lipiodol ; mais il ne semble pas que la dispersion immédiate obtenue chasse complètement le lipiodol ; on sait que ce produit de contraste risque d'aggraver les sténoses par les réactions macrophagiques qu'il provoque quand il est retenu.

e) L'hystérosalpingographie aux organo-iodés hydrosolubles :

— PALMER la pratique ici avec de la diodone à la polyvidone, sous contrôle manométrique constant et radioscopique à chaque centimètre cube injecté, en n'injectant que par $1/8^e$ de cm^3 à la fois pour ne pas créer de surpression brusque.

Il prend un cliché quand les trompes sont nettement dessinées ou si la pression atteint 20 cm de Hg sans qu'il y ait d'image tubaire ; un deuxième cliché après l'injection de 5 autres cm^3 ; un troisième après ablation des appareils et des pinces pour avoir les organes à leur place naturelle ; un quatrième un quart d'heure plus tard (contrôle) ; enfin un cinquième à plat ventre si la radioscopie semble montrer une rétention.

— On reconnaît beaucoup plus facilement ce qui est intra et extra-tubaire et normalement la diffusion du produit est immédiate autour de l'ovaire et vers le Douglas. Normalement, sur le cliché de contrôle

pris au bout de quinze minutes, il n'y a plus qu'une ombre diffuse et homogène. Des poches localisées sur les clichés d'évacuation, et a fortiori, sur le cliché de contrôle traduisent des adhérences.

— On peut aussi, sans attendre les clichés de contrôle, faire aussitôt après une insufflation ou, mieux encore, une perfusion de soluté physiologique (10 cm³) pénicilliné (100.000 U.O.); on laisse refluer et on injecte la même quantité. Ce procédé a l'avantage de :

- laver les trompes en leur apportant un antibiotique ;
- obtenir une perfusion utéro-tubaire kymographique ;
- diluer et augmenter le mélange intra-péritonéal.

Après avoir retiré les appareils, on prend un cliché dit de dispersion.

On peut alors, selon la technique de Kjellberg, prendre un quatrième et un cinquième cliché en décubitus latéral droit et gauche ou un cliché à plat ventre, position qui doit vider la cavité pelvienne en ne laissant qu'un mince film à la surface des organes. En cas d'image de rétention, on refait un nouveau cliché dix minutes après.

g) La cœlioscopie est le meilleur moyen de diagnostic des adhérences et de leur situation.

PALMER considère que la meilleure voie d'abord — et la moins dangereuse — est en général la voie vaginale dans le cul-de-sac postérieur. Seule contre-indication, un utérus en rétroversion ou une masse fixée dans le Douglas. Cependant, lorsqu'il n'y a pas d'obturation tubaire, il utilise la voie abdominale. Il y associe toujours une insufflation à la pression de 60 cm³/minute.

Normalement, on voit des bulles gazeuses éclater dans le pavillon tubaire, sans que la trompe se gonfle de façon appréciable pendant le passage du gaz. Une trompe qui se gonfle signe une sténose du pavillon. Parfois, les bulles d'air viennent éclater derrière un voile adhérentiel que l'on voit se gonfler et se dégonfler.

D'après leur apparence cœlioscopique, il les classe de la manière suivante :

- voile épiploïque : l'épiploon vient adhérer largement sur le fond utérin ou la vessie, masquant tous les organes pelviens ;
- brides épiploïques : brides étroites qui se fixent sur un point de l'annexe et coude plus ou moins nettement la trompe ;
- voiles membraneux : membranes minces, finement vascularisées ou avasculaires, tendues de la trompe à l'ovaire, de l'ovaire à l'utérus ou au ligament large, et qui peuvent aussi former des capsules lâches autour de l'ovaire ou du pavillon tubaire ;

— adhérences en surface : deux organes intimement soudés l'un à l'autre par une partie de leur surface : trompe et ovaire, trompe et utérus, boucles d'une même trompe, trompe et anse intestinale... Parfois, à l'insufflation, on a l'impression que l'une d'entre elles forme bride et gêne les mouvements tubaires. Ce sont les mêmes phénomènes que VAN DEN DRIESSCHE a rapportés aux colloques sur la fonction tubaire, en 1955, sous le nom de périsalpingite plicaturante ;

— coque de péri-ovarite : soit capsules lâches formant autour de l'ovaire une sorte de bourse péri-ovarienne dans laquelle celui-ci est à peu près libre, soit capsules de péri-ovarite faisant corps avec la surface de l'ovaire. Il est vraisemblable que la rupture folliculaire puisse ne pas être réellement empêchée par ce type de capsule si elle n'est pas trop épaisse (PALMER).

De toute façon, il faut penser à rechercher en outre :

— des lésions d'endométriase :

— renflement nodulaire à l'origine de la portion isthmique de la trompe ;

— existence de granulations noires soit sur l'ovaire au voisinage des adhérences, soit surtout sur l'insertion utérine des ligaments utéro-sacrés, ou le fond du Douglas ;

— existence de suffusions brunâtres dans les zones adhérentes de l'ovaire ;

— des lésions de tuberculose :

— granulations blanc jaunâtre opaques, plus ou moins nombreuses sur la trompe ou sous la séreuse des organes voisins ou dans les voiles adhérentiels ;

— parfois une ou deux dans un pavillon conservé mais épaissi en plateau ou en crête de coq ;

— l'association de trompes moniliformes avec une perméabilité diminuée et un pavillon altéré mais conservé doit faire penser à la tuberculose, même si l'on n'a pas constaté la présence de granulations ;

— l'état des adhérences : ou bien elles paraissent bien stabilisées, sèches ou vasculaires ou, au contraire, elles ont une apparence inflammatoire œdémateuse ou œdémato-congestive avec parfois des poches de sérosité entre leurs lames adhérentes.

De toutes manières, la cœlioscopie, en dehors de la possibilité de voir assez facilement les lésions, a le grand avantage de permettre de pratiquer des micro-biopsies avec la pince de Douay sur les lésions qui paraissent les plus suspectes ou caractéristiques. Les fragments prélevés seront envoyés à l'examen anatomo-pathologique qui recher-

chera les signes d'une infection tuberculeuse ou autre. De même, si — au cours de la coélioscopie — on découvrirait un épanchement liquidien même peu abondant, elle permettrait de faire un prélèvement pour rechercher le germe en cause ; en fait, on le retrouve rarement car, en général, il s'agit de lésions anciennes, mais l'examen doit être pratiqué.

2° LA CELLULITE PELVIENNE CHRONIQUE :

Nous la décrirons rapidement car elle ne fait que participer à un processus plastique plus étendu.

a) Lésions anatomiques :

- importantes lésions de sclérose du tissu conjonctif sous-péritonéal, dans la base du ligament large et des ligaments utéro-sacrés. Souvent altérations vasculo-nerveuses des pédicules qui sont englobés ;
- souvent association de lésions annexielles inflammatoires ;
- présence de cordelettes fibreuses, d'adhérences fixant l'utérus et les annexes prolabées au magma adhérentiel sous-péritonéal, donnant une rétroversion utérine fixée.

b) Cliniquement :

- parfois bien tolérée ;
- le plus souvent, elle s'accompagne de :
 - dysménorrhée qui serait expliquée par la congestion péri-utérine ;
 - dyspareunie dans certains cas très importante, mais qu'il ne faut pas vouloir expliquer uniquement par des notions mécaniques et balistiques ;
 - pesanteurs rectales, fausses épreintes, gêne et douleur à la défécation ;
 - pesanteurs des membres inférieurs, parfois œdème et varices.

c) A l'examen :

- le col est tout à fait en avant, bloqué contre la symphyse ;
- le corps utérin souvent un peu augmenté de volume, douloureux au toucher, est prolabé en arrière ;
- tout essai de mobilisation pour redresser l'utérus est impossible et réveille à la malade des phénomènes douloureux ;
- parfois, on pourra sentir des annexes augmentées de volume, douloureuses, plus ou moins prolabées et faisant corps avec la masse pelvienne qui comble de cul-de-sac de Douglas ;

- l'examen comportera toujours un toucher rectal qui confirmera les lésions trouvées au toucher vaginal et permettra d'apprécier, combiné au T.V., la possibilité de réduction et de mobilisation ;
- hystérogographie et gynécographie confirmeraient, si elles étaient pratiquées, la rétroversion utérine.

C. — LES SYNÉCHIES

De nombreux auteurs ont étudié cette question ; citons en particulier : NETTER et collaborateurs [56], ASHERMAN, les rapports et communications du *XVII^e Congrès de la Fédération des Sociétés d'Obstétrique et de Gynécologie de Langue Française* (Marseille, 1957) [19 et 29].

Sous les dénominations de synéchies utérines, symphyse endométriques, adhérences intra-utérines ou coalescences des parois internes de l'utérus, on entend des anomalies secondairement acquises qui représentent la conséquence d'un processus cicatriciel dont les causes sont nombreuses, mais la pathogénie univoque ; les soudures des parois ne sont, en tous cas, que l'expression d'un mode de guérison pathologique, nullement spécifique, mais au contraire très général.

De texture, de solidité, de morphologie et d'étendue fort variables, elles peuvent siéger en un point quelconque de la lumière utérine, du fond à l'orifice externe y compris.

Avant d'étudier les différentes formes cliniques, nous allons rapidement essayer de brosser un tableau général anatomo-pathologique et clinique.

1° ANATOMO-PATHOLOGIE :

a) L'examen macroscopique permet de différencier nettement trois types d'adhérences intra-utérines :

- les synéchies totales ;
- les synéchies du corps utérin ;
- les synéchies cervico-isthmiques.

— Les synéchies totales cervico-isthmico-corporéales sont rares. Elles sont exceptionnellement complètes, au moins pour le col où il persiste, en général, un canal plus ou moins étroit et borgne. Même dans le corps, il est rare de trouver une symphyse complète : souvent, il persiste quelques plages plus ou moins réduites de cavité libre.

— Les synéchies corporéales se caractérisent par la présence d'accollement siégeant sur les faces, en un point quelconque de la cavité, près de la partie inférieure et dans les cornes. Leur consistance est variable : simple coalescence.

Quand elles sont récentes et jeunes, ces adhérences ressemblent étrangement à des cordons ayant l'aspect du myomètre. La cavité utérine peut aller jusqu'à disparaître pratiquement complètement. Parfois, peut-on retrouver çà et là quelques minuscules cavités. ASHERMAN a bien montré que la paroi utérine était très épaisse. C'est la forme la plus fréquente.

— Les synéchies strictement localisées à la région cervico-isthmique : l'atrésie siège en général à l'orifice cervical interne et peut intéresser tout le col ; les deux parois s'accolant intimement, il y a disparition du canal cervical qui laisse au-dessus de lui la cavité utérine libre.

b) A l'examen microscopique, les modifications de la muqueuse sont très variables :

- parfois elle reste axiale mais peut être le siège de remaniements très importants ;
- parfois l'épithélium devient plat avec de nombreuses glandes dilatées ;
- parfois il est cubique non fonctionnel ;
- ailleurs, il a subi une métaplasie caliciforme de type cervical ;
- parfois même il peut donner l'impression d'avoir subi une métaplasie malpighienne.

Le chorion varie avec la muqueuse. Quand elle garde un aspect fonctionnel, le chorion garde lui aussi un aspect fonctionnel et peut subir une transformation de type pseudo-décidual. Quand la muqueuse est plate, le chorion est scléreux, atrophique, voire disparu, ou contenant des foyers inflammatoires.

Il ne semble pas que les vaisseaux soient atteints.

2° CLINIQUE :

a) Deux sortes de troubles amènent à consulter les femmes qui en sont atteintes :

- des anomalies menstruelles ;
 - des troubles de la fonction de reproduction.
- Anomalies menstruelles consistant en aménorrhée ou, plus souvent, en hypoménorrhée, qui peuvent réduire les règles à un bref écoulement de quelques gouttes.

Parfois des douleurs survenant au moment où devraient apparaître les règles, ou accompagnant ce minime flux menstruel, à type de coliques pelviennes ou lombaires, avec nausées, vomissements et diarrhée.

— Les troubles de la fonction de reproduction sont à type de *stérilité*, avortements à répétition, accouchements prématurés, anomalies placentaires.

b) L'examen clinique montre peu de choses :

- vulve et vagin normaux ;
- parfois au spéculum peut-on voir une atrésie de l'orifice cervical externe ou un rétrécissement cicatriciel associé du fond du vagin, mais en règle générale, le col est normal ;
- le volume utérin est variable ; il faut noter une consistance utérine un peu ramollie dont il faudra se méfier lors des manœuvres intra-utérines ;
- parfois, on peut trouver des lésions annexielles associées.

c) Le cathétérisme utérin avec un hystéromètre ou une sonde en gomme pour réduire la flexion utérine. On bute à une hauteur variable sur un obstacle organique qui oppose une forte résistance.

d) L'hystérographie permet seule d'établir un bilan exact et complet. Elle peut être faite au lipiodol ou, mieux encore, à la diodone à la polyvidone. L'image typique est la lacune unique ou multiple siégeant en un point variable.

- Les adhérences corporeales sont représentées par une lacune qui, en pleine cavité, prend les formes de trèfle, cœur, losange... et près du bord dessine une encoche. Le signe pathognomonique est la persistance de ces images à bords nets et leur fixité quelle que soit la pression du liquide injecté.
- Dans les formes cervicales ou isthmiques isolées, un forage préalable sous anesthésie est nécessaire, col et région de l'orifice interne sont réduits à un fin défilé tortueux dû au passage de la sonde. Au-dessus, la cavité est normale.
- Les formes mixtes ne peuvent être mises en évidence que par l'hystérographie.
- Les synéchies totales sont rarissimes : le lipiodol ne pénètre pas du tout dans l'utérus.

3° LES DIFFÉRENTES FORMES :

Dans leur rapport au Congrès de Marseille, DALSACE, MUSSET et NETTER classent les synéchies en plusieurs catégories :

- 1° Les synéchies utérines liées aux évacuations chirurgicales ou obstétricales de l'utérus.
- 2° Les synéchies utérines après myomectomies.
- 3° Les adhérences intra-utérines secondaires à des agressions cliniques ou physiques et à des altérations trophiques.
- 4° Les synéchies spontanées.

4° LES SYNÉCHIES LIÉES AUX ÉVACUATIONS CHIRURGICALES OU OBSTÉTRICALES DE L'UTÉRUS :

Elles ne présentent aucun caractère particulier autre que le fait que l'on retrouve dans les antécédents la notion d'un ou plusieurs curetages.

Rappelons à ce propos le caractère néfaste des curetages trop appuyés où l'opérateur cherche à obtenir, comme signe de vacuité, le classique cri utérin si abrasif.

Nous ne pourrions que déplorer aussi la persistance, heureusement rare, de la pratique du curetage dans les suites de couches. C'est une intervention tellement dangereuse dans ses réalisations sur un utérus mou et dans ses conséquences qu'elle devrait être rayée de l'arsenal thérapeutique. Et cependant, on en trouve encore des observations (par exemple les observations 1, 2 et 43 rapportées par MUSSET et NETTER dans leurs rapports). Notons aussi que les rapporteurs ont signalé des cas de synéchies après délivrance artificielle, révision utérine ou tamponnement intra-utérin.

5° Nous ne nous attarderons pas sur les SYNÉCHIES SUCCÉDANT A UNE MYOMECTOMIE, ou DUES A UNE AGRESSION CHIMIQUE (le fillos par exemple ou les expériences de stérilisation dans les camps de concentration) ou PHYSIQUE (diathermo-coagulation ou radiations thérapeutiques). Elles sont dues, elles aussi, à des agressions variables mais d'origine externe et se rapprochent de celles que nous venons d'envisager.

6° Beaucoup plus intéressantes pour nous, dans le cadre de notre étude, sont les SYNÉCHIES appelées SPONTANÉES par les rapporteurs, dans toutes les observations qu'ils citent.

La nature tuberculeuse peut être parfois affirmée par une biopsie d'endomètre ; dans la majorité des cas qu'ils donnent, on ne peut que suspecter cette origine en se basant sur des antécédents de péritonite par exemple, et sur la présence de calcifications pelviennes ; et même l'examen de la pièce opératoire n'a pu retrouver le moindre follicule

typique. Néanmoins, il existe un tel faisceau de probabilités que l'on est en droit de suspecter cette origine tuberculeuse.

Cliniquement, on peut décrire deux formes :

a) Symphyse presque totale sans communications entre les cavités cervicales et corporéales. Il existe une aménorrhée en général primaire, mais fait particulier :

- sans malformation congénitale visible ;
- avec des caractères sexuels secondaires normaux ;
- élimination hormonale et frottis sont normaux.

L'hystérogaphie montrera sur le cliché O la présence de calcifications et sur les autres l'injection ne débord pas la cavité cervicale.

L'hystéromètre n'arrive à franchir que le col.

Devant un tel tableau et la découverte dans les antécédents de tuberculose pulmonaire, rénale ou osseuse, on est en droit de rattacher cette symphyse à une origine tuberculeuse et à mettre en œuvre les examens complémentaires que nous avons envisagés lors de l'étude des annexites tuberculeuses. Rappelons seulement la valeur toute particulière que BRET attache à la réaction de Middlebrook-Dubos.

b) Symphyse partielle : les femmes viennent consulter pour des règles pauvres mais assez régulières et une stérilité primaire. Parfois, peut-on retrouver des antécédents de tuberculose et au T.V. une annexite à prédominance unilatérale. L'hystérogaphie montre des images identiques à celles que nous avons décrites, mais avec des contours irréguliers, des injections vasculaires fréquentes.

Avec un peu de chance, la biopsie arrivera à donner la preuve anatomo-pathologique de l'atteinte tuberculeuse en retrouvant le follicule giganto-épithélioïde.

D. — TRAITEMENT

PLACE ET ROLE DE LA CORTICOTHÉRAPIE

Il n'est pas dans notre intention de développer ici les différents traitements (ils sont nombreux) qui ont été proposés pour ces formes séquelles ; il suffit de savoir que les interventions chirurgicales y tiennent une grande place et que leur principale indication est l'importance des séquelles douloureuses. Nous nous contenterons de voir quel rôle peut jouer la corticothérapie sur elles.

1° POURQUOI EMPLOYER LA CORTICOTHÉRAPIE DANS LES PROCESSUS SÉQUELLES ?

a) La majorité des lésions que nous avons étudiées est constituée par des phénomènes de sclérose ou d'adhérences plus ou moins anciennes.

Nous avons vu dans l'étude des lésions infectieuses aiguës et subaiguës que l'introduction de la corticothérapie avait permis une zone d'action plus importante des antibiotiques et, par là même, la destruction de foyers assez vastes qui, autrefois, s'enkystaient et s'organisaient pour donner des processus séquelles. Dans ces cas, la corticothérapie a un rôle à la fois thérapeutique et prophylactique. On comprend assez facilement que le même traitement, même appliqué dans un laps de temps plus lointain, permette sur des lésions qui sont en train de s'organiser d'obtenir encore des résultats favorables.

b) Mais il paraît déjà plus difficile d'expliquer le mode d'action de la cortisone dans des lésions anciennes organisées. Néanmoins, les résultats sont là pour prouver qu'elle peut avoir parfois une action efficace. Peut-être est-on en droit d'admettre qu'à l'intérieur de ces lésions qui paraissent complètement refroidies et cicatrisées, il persiste des foyers infectieux en sommeil et que la cortisone, d'une part attaquant les processus plastiques, d'autre part permettant aux antibiotiques de détruire le foyer infectieux, va supprimer ces séquelles ? C'est possible et l'existence connue de lésions anciennes, qui paraissent bien cicatrisées et donnent de nouvelles poussées, serait peut-être un argument en faveur de cette hypothèse. Faut-il au contraire admettre que la cortisone agit par le mécanisme qui a fait, pendant longtemps et encore actuellement pour nombre d'auteurs, redouter son utilisation : danger de reviviscence et de propagation des lésions ? Faut-il admettre que par ce mécanisme la cortisone réactive en quelque sorte ces lésions pour permettre une action des antibiotiques ? On peut, peut-être, l'admettre, mais sans aucune preuve. Il n'empêche que la corticothérapie dans un certain nombre de cas agit sur ces lésions.

c) Encore beaucoup plus difficile paraît l'explication du mécanisme d'action de la corticothérapie sur les synéchies et en particulier celles d'origine mécanique. Il est vraisemblable qu'il faille là faire appel à un épisode infectieux, souvent passé inaperçu ou sous-estimé, qui a accompagné les phénomènes. Cette hypothèse est facile à soulever dans les synéchies à la suite de curetages ou autres agressions. On peut dire que dans ces cas l'intervention mécanique a, en quelque

sorte, préparé le terrain en abrasant la muqueuse et que l'infection, peut-être minime, a fait le reste. Et ainsi nous trouvons-nous ramenés aux cas précédents.

2° COMMENT EMPLOYER LA CORTICOTHÉRAPIE ?

Nous associons la voie générale et les applications locales.

a) La voie générale :

Nous restons fidèles au schéma que nous avons tracé dans l'introduction :

- commencer par une imprégnation antibiotique guidée si possible par la nature du germe ancien — si on la connaît — sinon polyvalente ;
- cortisone :
 - 100 mg par jour pendant 10 jours
 - 75 mg » »
 - 50 mg » »
 - 25 mg » »

En réalité, il faut tâter la sensibilité et souvent on est obligé d'utiliser des doses beaucoup plus élevées — jusqu'à 300 ou 400 mg par jour.

Les antibiotiques seront poursuivis pendant et après la fin de la corticothérapie.

b) Les voies locales :

- Certes les injections utéro-tubaires d'hydrocortisone et d'antibiotiques, telles que nous les avons décrites, peuvent agir directement.
- Mais aussi les infiltrations du col, des paramètres par voie vaginale, des cellulites pelviennes à travers le cul-de-sac de Douglas, de façon à disperser le plus près possible de chaque foyer antibiotiques et hydrocortisone.
- En cas de synéchies utérines, nous avons à plusieurs reprises, après dilatation du col et libération au doigt des adhérences intra-utérines, laissé en place une grosse sonde de Pezzer qui avait deux buts :
 - empêcher la coalescence des parois ;
 - permettre les instillations répétées d'hydrocortisone et d'antibiotiques.

Cette technique d'application facile semble donner, lorsqu'elle peut être appliquée tôt, d'appréciables résultats.

3° LES RÉSULTATS :

Il nous est impossible actuellement de fournir une statistique assez étoffée de chaque cas pour dire dans quelle proportion la corticothérapie donne des résultats satisfaisants.

Il y a cependant encore beaucoup de lésions qui résistent même à ce traitement et pour lesquelles la chirurgie reste actuellement la seule solution. Chirurgie d'exérèse souvent très mutilante comme dans les hydrosalpinx où l'on est amené à pratiquer des hystérectomies ou chirurgie plastique comme la pratique MUSSET dans les synéchies. La corticothérapie n'est pas ici non plus une thérapeutique-miracle ; bien souvent même, les résultats sont décevants et loin d'être ceux que l'on espérait. Mais si l'on a réussi à écarter quelques interventions chirurgicales mutilantes, on est déjà en droit de ne pas repousser systématiquement cette thérapeutique et de l'essayer.

Dans quelques cas — certes, encore assez rares —, mais nous n'avons pas encore un tel recul de la méthode et certaines malades traitées ont été perdues de vue, nous avons pu obtenir des grossesses après corticothérapie. Ces résultats encourageants sont pour nous une raison de poursuite même si, parfois, comme d'ailleurs dans la chirurgie plastique des trompes que pratique PALMER, on risque de n'obtenir que des grossesses extra-utérines ; cette dernière localisation de la grossesse pose des problèmes particuliers que nous allons maintenant étudier.

E. — LE PROBLÈME DES GROSSESSES EXTRA-UTÉRINES

Dans son Traité de physiologie obstétricale [61], le Professeur PIGEAUD écrit : « La pénétration de l'œuf dans la trompe et la migration tubaire ont un caractère de fatalité et ne sont empêchées par rien tant que l'appareil génital dans son ensemble reste anatomiquement et fonctionnellement normal. La fréquence des grossesses ectopiques montre qu'assez souvent l'œuf s'arrête au cours de sa migration et peut effectuer sa nidation dans la muqueuse tubaire. Il est possible qu'une transformation endométrioïde de la muqueuse de la trompe favorise l'implantation de l'œuf *in situ* ; il est possible aussi que des facteurs mécaniques ou hormonaux ayant ralenti la migration, l'œuf, arrivé à un certain stade de son développement, se trouve biologiquement obligé d'effectuer sa nidation, laquelle se produit alors dans la trompe. »

Dans ces quelques lignes, le Professeur PIGEAUD pose tout le problème pathogénique de la grossesse extra-utérine. Il existe une seule cause immédiate : la modification du péristaltisme tubaire, laquelle admet un certain nombre de causes médiatees : modifications anatomiques de la trompe (infection, endométriose ou diverticulose), anomalies hormonales, voire des spasmes tubaires qui seraient liés à une origine fonctionnelle plus ou moins émotionnelle, comme le suggère ASHERMAN.

Seul nous intéresse ici le problème des modifications anatomiques. Dans le service de Gynécologie-Maternité de l'hôpital de Créteil, au cours de toute intervention pour grossesse extra-utérine :

- 1° on pratique une exérèse de toute la trompe, y compris de son segment intra-utérin, par une résection cunéiforme ;
- 2° la totalité de la trompe est envoyée à l'examen anatomo-pathologique et il est pratiqué de nombreuses coupes en série.

Ces deux règles formelles ont leur raison :

- la première, parce qu'il est arrivé à de nombreuses reprises de voir des femmes auxquelles on avait pratiqué une salpingectomie de type classique revenir quelques mois ou années après pour des phénomènes douloureux ; l'hystérogaphie montrait alors l'existence de noyaux d'endométriose ou de diverticulose sur le moignon tubaire ;
- le deuxième « impératif » a permis de découvrir à l'examen anatomo-pathologique soit des noyaux d'endométriose ou de diverticulose, soit des micro-foyers infectieux qui, jusque-là, étaient passés inaperçus parce qu'ils n'avaient pas eu de traduction clinique ; dans un nombre de cas respectables, il a même pu être fait le diagnostic de petits follicules épithélioïdes, évocateurs de tuberculose tubaire latente.

Une telle pratique est intéressante dans les cas de stérilité secondaire aux grossesses extra-utérines, car elle permet d'extrapoler sur l'état de la trompe opposée.

1° Il est indispensable de faire un bilan assez rapidement de façon à ne pas découvrir trop tard qu'il existe une lésion.

2° Cette lésion peut être soit une obturation à l'orifice interne, soit une obturation à des niveaux variables, soit une obturation au pavillon (mais on ignore l'état de la trompe en aval), soit une sténose.

3° Le diagnostic sera fait par la pratique d'une insufflation tubaire et d'une hystérogaphie.

4° Il est nécessaire aussi de connaître l'état de la muqueuse, d'où biopsie de l'endomètre.

Aussi la corticothérapie par voie générale associée aux instillations utéro-tubaires a-t-elle trouvé là une indication très intéressante, beaucoup plus prophylactique que thérapeutique car il est loin d'être sans intérêt, chez une femme à qui l'on a déjà été obligé d'enlever une trompe, de tout mettre en œuvre pour qu'une nouvelle grossesse ne coure pas le risque d'avoir une localisation ectopique. GIOANNI et WIRTZ, dressant une statistique de leurs cas de grossesses extra-utérines, « établissent que 15 % seulement de leurs cas ont ultérieurement eu des grossesses normales — 7 % avortèrent et 9 % ont fait une deuxième grossesse extra-utérine » (cité par ASHERMAN). Cette lourde statistique ne vient que confirmer les faits cliniques et anatomopathologiques constatés par BRET et bien d'autres auteurs ; ROUX et MARCHAL, dans leur rapport aux colloques sur la fonction tubaire, citent plusieurs statistiques (personnelles ou confiées) : approximativement, elles confirment les chiffres de GIOANNI et WIRTZ que nous citons.

En conclusion, la corticothérapie a encore trouvé là une de ses applications les plus intéressantes dans le traitement de la stérilité. Mais toutes les formes de grossesse extra-utérines, comme le fait bien remarquer ASHERMAN, n'ont pas une étiologie infectieuse et il ne faudrait pas faire de l'utilisation de la corticothérapie une règle générale dans les suites des salpingectomies ; elle n'intéresse qu'une variété bien particulière. Là encore, la corticothérapie n'est pas une « panacée universelle ».

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Certaines de ces observations ont déjà été publiées par notre Maître BRET et ses Collaborateurs dans diverses publications ou dans la thèse de son élève HILBERT. Nous les reproduisons ici en les complétant par les renseignements que nous ont fournis les examens pratiqués depuis ces publications.

Nous tenons à remercier ici les Docteurs BRET et LEGROS qui nous ont fait l'honneur de nous confier certaines observations prises dans leur clientèle personnelle.

OBSERVATION N° I

(Docteur LEGROS)

Hyperandrogénie isolée

Mme Yvo... Ginette, vingt-sept ans, consulte fin janvier 1957, adressée par l'O.R.L. pour une aphonie mise sur le compte d'anomalies hormonales possibles...

En fait, l'examen clinique et les examens complémentaires vont montrer chez cette jeune femme un ensemble de manifestations du plus haut intérêt.

Réglée à treize ans ; cycle de 30 à 32 jours, durant 4 jours, les règles sont très abondantes, contenant des caillots. Mariée depuis quatre ans, elle se plaint de stérilité, malgré son désir de maternité.

L'examen général montre :

- une obésité discrète ;
- une cyanose assez importante des membres inférieurs ;
- des engelures de la face interne des genoux ;
- des ecchymoses faciles ;
- une pilosité très légèrement augmentée (périaréolaire, ligne brune, jambes).

L'examen du pelvis ne montre qu'un ovaire gauche un peu augmenté de volume.

La courbe thermique est anarchique : on peut cependant penser qu'il existe un plateau lutéal, mais avec des variations thermiques telles qu'il est difficile de conclure.

La biopsie d'endomètre faite le vingt-quatrième jour montre un effet lutéinique de moyenne intensité (DUPERRAT, n° 75,248).

Les dosages hormonaux (Professeur JAYLE).

— Prégnandiol	7,7
— Folliculine	30
— 17-cétostéroïdes	21,5
— Corticoïdes	5,2

Les frottis vaginaux (Nuovo) de type folliculo-œstrogénique sensiblement normal.

Dans ces conditions, un traitement cortisonique isolé est commencé fin mai 1957.

Un dosage de contrôle effectué en juillet 1957 montre des 17-cétostéroïdes à 7,7 mg.

La malade est revue en mars 1958 : D.R., 31 décembre 1957.

Les dosages hormonaux pratiqués à la huitième semaine :

— G.B.S. 13	28,7
— Prégnandiol	11,8
— Folliculine	290
— 17-cétostéroïdes	11,1

Fin avril 1958, cette grossesse évoluait normalement.

OBSERVATION N° II

(Docteur BRET)

Hyperandrogénie associée à une insuffisance lutéale

Mme Boi..., âgée de trente-trois ans, consulte en avril 1955 pour stérilité et dysménorrhée.

Les premières règles sont apparues à quinze ans et le cycle est de 28 jours.

Dans les antécédents, on retrouve d'une part la notion d'une énurésie qui a duré jusqu'à l'âge de sept ans, et d'autre part des avortements spontanés en 1948 et 1952.

La courbe thermique est biphasique : certains cycles sont allongés à 33 ou 34 jours, avec une ascension thermique de 10 jours environ.

A la biopsie d'endomètre (DUPERRAT, n° 57,519), on trouve un effet lutéinique de faible intensité.

Les 17-cétostéroïdes sont à 15,6 mg et la créatinine à 1,14.

L'hystérosalpingographie est normale.

Un traitement cortisonique est commencé le 10 août 1955 ; dès octobre, les règles sont déjà beaucoup moins douloureuses, et le 30 octobre, les 17-cétostéroïdes sont à 5,3 mg.

Le 12 novembre, on décide de poursuivre le traitement à raison de 25 mg tous les deux jours pendant deux mois.

Le 14 avril 1956, les dernières règles sont du 16 février ; la température est en plateau autour de $37^{\circ}4$ depuis le 1^{er} mars ; cliniquement, la grossesse est indiscutable ; la T.A. est à 15-9.

Accouchement le 26 novembre 1956.

Le 15 avril 1958, la malade consulte à nouveau pour des règles très peu abondantes, mais avec des cycles réguliers.

La biopsie d'endomètre montre la récurrence d'un effet lutéinique incomplet et insuffisant, avec un chorion parsemé de petites plages fibreuses.

Le 3 mai 1958, alors que l'on voudrait reprendre un traitement cortisonique, la malade le refuse, car, avertie par son expérience personnelle de la possibilité de grossesse après cortisone, elle ne souhaite pas pour l'instant de nouvelle grossesse !

OBSERVATION N° III *

(Docteur BRET)

Hyperandrogénie associée à une insuffisance lutéale

Mme Gio... Madeleine, âgée de vingt-huit ans, consulte pour la première fois en juillet 1953 pour une irrégularité importante des cycles menstruels. L'aménorrhée dure parfois plusieurs mois, coupée par de courtes règles peu abondantes. Installées à treize ans, les règles ont disparu pour reprendre à dix-huit ans.

Mariée depuis un an, avec des rapports normaux, on constate une stérilité primaire.

Les examens pratiqués montrent :

- une pilosité pubo-ombilicale et mammaire ;
- tension artérielle à 16-11 ;
- 17-cétostéroïdes à 14 mg.

La courbe thermique est monophasique, s'inscrivant en permanence sous 37° .

Traitée à plusieurs reprises par l'association œstrogène-progestérone, la malade est découragée quand elle vient consulter à nouveau en octobre 1953. Les règles précédentes sont du 11 au 16 juillet, puis du 12 au 18 septembre. Un traitement cortisonique est alors institué.

Les règles réapparaissent le 1^{er} novembre ; à partir du 8 décembre 1953, la température du matin s'élève à 37° et s'y maintient. Les examens cliniques de janvier et février montrent l'existence d'une grossesse certaine et les dosages hormonaux précisent une chute des 17-cétostéroïdes à 6,9 mg le 23 janvier, puis à 9 mg le 8 février, au lieu des 14 mg notés en juillet.

On pratique une césarienne à terme le 30 août 1954 pour présentation du siège et anomalie de la dilatation. Enfant normal pesant 3.170 g.

(*) Observation déjà publiée par BRET et BARDIAUX [11] et reprise dans la thèse de notre ami HILBERT.

Il est à remarquer que le traitement a été poursuivi du 16 octobre au 1^{er} décembre 1953 et que la fécondation a eu lieu dans les quelques jours qui ont suivi la fin du traitement.

Cette malade a été revue après son accouchement ; en 1956, elle est revenue consulter en se plaignant à nouveau d'anomalies importantes de ses cycles menstruels. Voici les dates de ses règles : 20 novembre 1954, 7 février 1955, 17 mars, 2 mai, 27 juin, 15 octobre, 25 novembre 1955, et ... 7 novembre 1956.

Cette observation montre bien que le traitement cortisonique a permis de guérir temporairement la stérilité et d'obtenir une grossesse, mais la guérison n'a pas été définitive et il y a eu récurrence des troubles fonctionnels qui accompagnaient cette stérilité.

OBSERVATION N° IV

(Docteur LEGROS)

Hyperandrogénie associée à une insuffisance lutéale

Mme Dor... Antoinette, trente ans, mariée depuis deux ans, consulte en janvier 1957 pour stérilité.

Elle se plaint d'oligoménorrhée, avec un cycle de 28 jours ; règles très peu abondantes durant 1 jour 1/2.

L'examen ne révèle rien de particulier.

L'hystérosalpingographie est normale.

La biopsie d'endomètre (DUPERRAT, n° 73.888) montre une métrose dystrophique avec un effet lutéinique insuffisant.

Les dosages hormonaux :

— Prégnandiol	6,2
— 17-cétostéroïdes	16,4

Devant ces résultats associant un taux élevé de 17-cétostéroïdes à une action lutéale faible sur la biopsie d'endomètre, un traitement cortisonique isolé est prescrit le 6 mars 1957.

La malade est revue le 24 août 1957 avec des D.R. remontant au 12 juin et une courbe thermique supérieure à 37° depuis le 30 juin.

La grossesse se déroule normalement et Mme Dor... accouche le 21 mars 1958 d'un garçon de 3.900 g.

OBSERVATION N° V

(Docteur BRET)

Hyperandrogénie associée à une insuffisance lutéale

Mme Ave..., âgée de vingt-neuf ans, consulte le 27 mars 1955 pour des irrégularités menstruelles assez importantes avec stérilité secondaire.

Réglée à quatorze ans, les cycles ont toujours été irréguliers, mais depuis un an les retards menstruels s'allongent, pouvant même atteindre un mois.

En 1950, accouchement donnant naissance à un garçon.

En novembre 1954, avortement; il semble que depuis les troubles se soient aggravés.

A l'examen, rien n'attire l'attention.

Biopsie d'endomètre (DUPERRAT, n° .) : « Il semble y avoir un retard à la maturation lutéinique. En effet, les tubes sont larges et contournés, les hautes cellules prismatiques présentent une vacuole dans le pôle basal. En conclusion, aspect typique de stade intermédiaire. »

Courbe thermique montrant la possibilité d'une ovulation retardée. ¹

Dosages hormonaux (BAUMAN) :

— 17-cétostéroïdes	5,8 mg	
— Fraction A	3,2	55 %
— Fraction B	1,2	21 %
— Fraction C	1,4	24 %

« On note une prédominance de la fraction androgénique... »

La malade est revue le 21 novembre 1956; les retards de règles augmentent de plus en plus; devant l'association d'une hyperandrogénie relative associée à une insuffisance lutéale, la malade est mise à un traitement associant cortisone et éthinyl-œstradiol.

La malade est revue le 17 février 1956; les D.R. remontent au 18 décembre et la courbe de température est en plateau au-dessus de 37° depuis le 1^{er} janvier.

Accouchement normal le 1^{er} novembre 1956.

OBSERVATION N° VI

(Docteur BRET)

Hyperandrogénie associée à une insuffisance lutéale

Mme Le B..., âgée de vingt ans, consulte le 30 janvier 1957 pour spaniô-ménorrhée avec dysménorrhée.

Cycle irrégulier de 30 à 35 jours avec douleurs importantes le premier et le deuxième jour.

Dans les antécédents, on ne note aucun fait saillant et en particulier pas d'énurésie.

A l'examen :

- cyanose des extrémités (qu'il faut rapprocher de la frilosité et des fréquentes engelures et crevasses dont se plaint la malade);
- pilosité mammaire et pubo-ombilicale;
- hypertrophie des lèvres et du clitoris.

Le morphogramme donne une courbe grossièrement en W, du type hyperandrogénique (D.H. : 96; T.H. : 86; D.T. : 94).

Dosage des 17-cétostéroïdes : 11 mg.

À la biopsie d'endomètre (DUPERRAT) : « L'effet lutéinique est incomplet et insuffisant. »

Les frottis vaginaux (Docteur NUOVO) montrent : « Le cycle n'est pas biphasé ; tous les frottis présentent à peu près le même aspect ; les taux de cornification et de pycnose restent constamment bas. Hypofolliculinie. »

Début avril 1957, est commencé un traitement par cortisone, éthinyl-œstradiol et progestérone.

La malade est revue le 22 mai 1957 : D.R., 3-9 avril.

Température à 37°2 depuis le 30 avril ; utérus très légèrement augmenté de volume.

Le 24 juillet : grossesse de trois mois normale.

OBSERVATION N° VII

(Docteur BRET)

Insuffisance lutéale

Mme Wal... Janine, âgée de vingt-cinq ans, vient consulter en février 1956 pour stérilité, alors qu'elle a déjà subi plusieurs traitements.

Réglée à douze ans ; les cycles sont relativement longs, de 35 jours en moyenne.

L'examen gynécologique est sensiblement normal.

La courbe thermique est très irrégulière avec une ascension thermique non constante et un décalage à 37° toujours de courte durée.

La biopsie d'endomètre effectuée en phase prémenstruelle montre un retard de lutéinisation.

Les dosages en phase lutéale :

— G.B.S. 13	18,6
— Prégnañdiol	3,8
— Folliculine	12
— 17-cétostéroïdes	7,8

Devant ces résultats et surtout l'hypolutéinie, on pense qu'un traitement cortisonique serait de mise ; il est commencé le 20 juillet 1956.

La malade est revue le 16 novembre 1956 : les D.R. sont du 7 octobre ; il existe une température au-dessus de 37° en permanence depuis le 31 octobre.

Accouchement le 28 juillet 1957 d'une fille pesant 3.200 g.

OBSERVATION N° VIII

(Docteur BRET)

Insuffisance lutéale

associée à une hyperandrogénie discrète

Mme Pli... Danièle, vingt ans, consulte en décembre 1956 pour spanioménorrhée et dysménorrhée.

Réglée normalement, les cycles d'abord de 30 jours se sont progressivement allongés et sont actuellement de 40 jours ; il existe une dysménorrhée assez importante avec irradiation crurale.

L'examen est normal, mais cependant deux points retiennent l'attention :

- l'existence d'une énurésie jusqu'à dix-neuf ans ;
- une morphologie légèrement androïde.

La courbe thermique est biphasique, mais avec une ovulation vers le vingt-neuvième jour et un plateau lutéal d'intensité peu importante.

Dosages hormonaux :

— G.B.S. 13	13
— Prénandiol	0,4
— Folliculine	46
— 17-cétostéroïdes	5,2
— Créatinine	43

Frottis (Docteur Nuovo) : « Peut-être ovulation vers le vingt-neuvième jour. Cycle mal biphasé ; tous les frottis ont le même aspect et montrent des cellules tassées en placards avec taux de cornification et de pycnose inexistantes et une cytolyse marquée et constante. Légère hyperandrogénie. »

Devant ces résultats, il est institué un traitement cortisonique fin mai 1957.

La malade est revue en octobre 1957 pour un avortement volontaire sur une grossesse de trois mois...

OBSERVATION N° IX *

Anomalies du protéinogramme

Mme V..., âgée de trente-six ans et demi, vient consulter pour stérilité au début du mois d'avril 1955. Il s'agit d'une grande jeune femme, légèrement au-dessus de la normale au point de vue pondéral, dans les antécédents de laquelle on ne relève rien de particulier jusqu'au mariage. Mariée tard, à trente-quatre ans, elle s'inquiète au bout de quelques mois de ne pas être enceinte et va consulter pour demander conseil et traitement. Les renseignements qu'elle nous donne montrent que rarement stérilité n'a été traitée avec autant d'opiniâtreté pendant aussi longtemps ; qu'on veuille bien en juger :

- En juillet 1952, électrocoagulation du col pour exocervicite.
- En mars 1953, cloisonnement du Douglas pour rétroversion utérine.

— Durant les mois suivants, de nombreux examens sont pratiqués : examen du sperme du mari, frottis vaginaux, biopsies d'endomètre faites à plusieurs reprises et ayant entraîné un traitement par la progestérone pour une insuffisance lutéale...

— En 1954, à la suite d'une hystérosalpingographie qui aurait montré une diffusion péritonéale imparfaite, des insufflations tubaires sont pratiquées.

(*) Observation rapportée par BRET et LEGROS à la *Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris* au cours de la discussion d'une communication de NETTER et Collaborateurs [55].

— Enfin, au début de 1955, on lui prescrit des extraits thyroïdiens pour lutter contre une petite obésité.

— C'est dans ces conditions que nous sommes amenés à voir cette jeune femme. Devant les renseignements qu'elle nous donne, et qui éliminent d'emblée certaines étiologies, nous pensons à une cause hormonale ou métabolique, en particulier protidique, et, à notre tour, demandons toute une série d'examen, dont voici les résultats :

- Radiographie de la selle turque : normale.
- Dosage des chlorures urinaires : 12 g pour 1.000.
- Urée sanguine : 0,25.
- Frottis vaginaux de type hypo-œstrogénique, mais ovulaire.
- Dosages hormonaux (JAYLE) :

	<i>Phase folliculaire</i>	<i>Phase lutéale</i>
G.B.S. 13	19,5	18,2
Prégnandiol	3,9	7,6
17-cétostéroïdes	8,6	
Folliculine	5	15
Créatinine	1,22	1,30
Volume urinaire	1050	1380

« Du point de vue biochimique, écrivait le Professeur JAYLE, en phase folliculaire, valeur normale des 17-cétostéroïdes, mais élevée des 3- α -stéroïdes (confirmée par une deuxième analyse). En phase lutéale, absence d'augmentation des 3- α -stéroïdes et augmentation insuffisante de la fraction prégnandiol et de la folliculine, témoignant de l'existence d'un corps jaune d'activité insuffisante tant au point de vue de la progestérone que des œstroïdes. »

— Electrophorèse :

— Albumine	46
— α_1	2,4
— α_2	11,4
— β	16
— γ	24,2
— Sérine/globuline	0,86

Devant ces anomalies du protéinogramme, un traitement cortisonique est commencé le 7 avril, les dernières règles étant du 29 mars.

La malade est revue le 16 juin : les dernières règles sont du 23 avril ; la courbe thermique est en plateau au-dessus de 37° à partir du 7 mai ; l'examen clinique confirme l'existence d'une grossesse de six semaines environ. Césarienne à terme. Enfant vivant.

Il est intéressant de noter les remarques qu'ajoutaient les auteurs à leur communication : « Nous voudrions insister sur l'examen "standard" de la muqueuse utérine. L'histologiste avait interprété l'aspect des tubes glandulaires comme répondant à un effet lutéinique incom-

plet. Nous avons réexaminé la coupe et nous pensons que le *mince callier de collagène entourant certains capillaires* prend une signification. »

OBSERVATION N° X

(H.I.C.)

Chorion fibreux

Mme Mou... Amira, âgée de vingt-huit ans, consulte en mars 1956 pour une stérilité datant de onze ans.

Réglée à treize ans, le cycle est de 30 jours et les règles durent 4 jours .

Pas d'antécédents notables, en dehors d'une frigidity remontant à plusieurs années.

Examen général normal ; à noter seulement une hypertension : 15-10.

Examen gynécologique normal.

Hystérosalpingographie normale.

À la biopsie d'endomètre effectuée en phase prémenstruelle (DUPERRAT, n° 65.845), on note : « Muqueuse présentant un aspect lutéinique à peu près physiologique, mais avec des *plages choriales fibreuses*. »

Devant les résultats de la biopsie d'endomètre, il est institué vers la mi-avril 1956, un traitement cortisonique.

En juin, la malade consulte à nouveau et fait part de la disparition de sa frigidity.

Fin août, les D.R. remontent au 8 juillet et la malade présente des signes fonctionnels de début de grossesse.

Accouchement le 10 mai 1957 par césarienne d'une fille vivante pesant 2.650 g, après un terme dépassé de dix-huit jours.

Nous venons de revoir cette malade (avril 1958) ; elle était enceinte de deux mois environ.

OBSERVATION N° XI

(H.I.C.)

Inflammation pelvienne aiguë

Mme Der... Adrine, vingt-huit ans, entre dans le service de Maternité de l'hôpital le Crétail le 7 mars 1956. Alors enceinte de six semaines environ, elle a fait une tentative d'avortement volontaire par moyen mécanique vers la mi-février. Métrorragies persistantes et température au-dessus de 39° ont fait pratiquer le 25 février un curetage, après préparation antibiotique de plusieurs jours.

À l'admission, le 7 mars, l'utérus est petit, très antéversé et mobile ; à droite et à gauche, il existe une masse, celle de gauche plus volumineuse. Pensant

qu'il s'agissait de deux hydrosalpinx résiduels, la malade est mise au traitement antibiotiques-cortisone.

Les 20, 23 et 25 mars, trois instillations endo-utérines d'hydrocortisone et antibiotiques sont pratiquées.

Le 3 avril, alors que le traitement est déjà commencé depuis vingt-sept jours, l'état local semble très peu modifié et on envisage déjà la possibilité d'une exérèse une fois terminé le traitement cortisonique; celui-ci prend fin le 14 avril et l'intervention est décidée pour le 20 avril.

Avant l'intervention, la malade est une nouvelle fois réexaminée et on a la surprise de voir complètement disparues les deux masses qui avaient fait porter l'indication opératoire. Une hystéroggraphie montre une injection tubaire bilatérale; l'orifice du pavillon est perméable et le cliché de contrôle montre des images de brassage intra-péritonéal.

On décide alors de ne pas intervenir, et avant de laisser sortir la malade le 7 mai, on pratique trois nouvelles instillations endo-utérines d'antibiotiques et d'hydrocortisone, les 30 avril, 2 et 5 mai.

Cette malade a été revue à plusieurs périodes depuis sa sortie; actuellement (avril 1958), elle est enceinte de sept mois environ et sa grossesse évolue normalement.

OBSERVATION N° XII *

(H.I.C.)

Inflammation pelvienne aiguë

« Mme Mor... Carmen, vingt-cinq ans. Césarienne itérative le 6 janvier 1955. L'hémostase complète est difficile; hématurie au troisième jour; vers le dixième jour est constitué un tableau clinique associant une énorme masse latéro-utérine gauche noyant et fixant l'utérus, s'étendant dans toute la fosse iliaque jusqu'au-dessus de l'épine, une fistule vésico-vaginale (qui se révélera plus exactement vésico-utérine) et une infection urinaire à proteus. Terramycine, auréomycine, streptomycine et gantrisine n'amènent aucune amélioration, de même qu'un traitement intra-vésical à la soframycine. La cortisone est commencée le 23 février, après près de deux mois de pyrexie, à la dose de 300 mg. associée à l'érythromycine. La fièvre tombe en trois jours; l'hypothermie à 35°5 observée cinq jours plus tard le 28 février. L'état général est parfait. La masse abdominale gauche n'est plus douloureuse dès la quarante-huitième heure du traitement et dans les premières semaines diminue de plusieurs centimètres par jour. Puis la régression se poursuit plus lentement. Le 30 mars, l'examen montre un petit utérus mobile et, dans le ligament large, une infiltration très localisée et non douloureuse. Début juin, les signes locaux se sont encore amendés, mais il persiste une fistule utéro-vésicale visible à la cystoscopie; l'écoulement menstruel se fait par la vessie. Le 8 juillet, cure de la fistule vésico-utérine par voie endo-vésicale (Docteur BRET).

(*) Observation déjà publiée par BRET et LEGROS [17] et reprise dans la thèse de notre ami HILBERT.

Cette fois, les suites opératoires sont très simples. Actuellement, règles normales ; examen clinique normal ; hystéroggraphie montrant une cavité utérine normale ; intégrité du petit bassin. »

Cette malade a été admise dans le service le 19 avril 1958 pour une tentative d'avortement volontaire sur une grossesse de trois mois environ (D.R. : 7 au 10 janvier 1958).

OBSERVATION N° XIII (H.I.C.)

Synéchie utérine

Mme Dah... Baya, trente-cinq ans.

Deux accouchements normaux, quatre avortements dont il est impossible de connaître les modalités, le dernier remontant au 23 août 1957 a nécessité un curetage.

En octobre 1957, la malade vient consulter pour stérilité ; une hystéroggraphie montre une synéchie partielle du corps utérin.

Après avoir effectué les examens préparatoires, on institue le 22 octobre un traitement cortisonique par voie générale :

- 100 mg pendant dix jours ;
- 75 mg pendant dix jours ;
- 50 mg pendant dix jours ;
- 25 mg pendant dix jours.

Les antibiotiques :

- Pénicilline : 1.000.000 U.O. ;
- Pénicilline : 1.000.000 puis 2.000.000 U.O. ;
- Streptomycine : 1 g puis 1,50 g à dater du 17 octobre ;
- Tifomycine : 1,50 g à dater du 22 octobre (date du début du traitement cortisonique).

Le 25 octobre, après dilatation cervicale, sous anesthésie générale, exploration de la cavité utérine au doigt et « effondrement », près de la corne droite, de « brides » dont la libération est facile. On laisse en place une sonde de Pezzer pour éviter une coalescence des zones avivées et pour pouvoir instiller un mélange d'hydrocortisone et d'antibiotiques dans les jours ultérieurs.

Au total, cinq instillations seront faites avec :

- Hydrocortisone : 125 mg ;
- Pénicilline : 1.000.000 U.O. ;
- Streptomycine : 1 g.

Le 13 novembre, la malade signe sa sortie, en promettant de poursuivre le traitement cortisonique chez elle et de revenir pour de nouvelles instillations à la consultation...

... Elle ne sera revue que le 24 janvier 1958, présentant une grossesse de deux mois et demi évidente cliniquement. Actuellement, cette grossesse se déroule normalement.

OBSERVATION N° XIV *

Synéchie utérine

Mme Dum... Charlotte, vingt-neuf ans, accouche normalement d'une fille à terme de 3.750 g en novembre 1951. En 1953, elle fait un avortement volontaire qui nécessite un curetage. A la suite de celui-ci : aménorrhée qui l'amène à consulter fin 1954.

Devant cette aménorrhée apparue à la suite d'un curetage pour avortement volontaire, on fait une hystérosalpingographie au lipiodol, sous couvert d'antibiotiques : elle montre une image de bride intra-utérine, antéro-postérieure unique, avec fond utérin légèrement dentelé et une injection tubaire bilatérale. Sur le cliché de contrôle pris quarante-huit heures plus tard, on note la présence d'un peu de liquide opaque dans la grande cavité, mais sans image de brassage.

Après avoir vérifié qu'il n'existait aucune contre-indication, on prescrit un traitement général de cortisone de quarante jours, en commençant par une décade de 4 comprimés par jour, puis 3, 2 et enfin 1. Le traitement est commencé le 14 novembre ; le 2 décembre, des règles normales apparaissent.

La malade est revue le 21 janvier 1956, avec une aménorrhée depuis le 2 décembre et une courbe de la température du matin en plateau au-dessus de 37° depuis le 17 décembre. Un diagnostic biologique de grossesse est positif. La grossesse évolue normalement et, l'accouchement, extrêmement simple et rapide, a lieu le 17 septembre 1956 : fille pesant 3.100 g. Les suites de couches sont normales. Mme Dum... a son retour de couches de 8 janvier, après avoir allaité pendant quelques semaines.

Une hystérosalpingographie de contrôle est faite le 15 février 1957 : les images radiologiques sont pratiquement normales et le cliché de contrôle montre une image de brassage très satisfaisante.

OBSERVATION N° XV

(Docteur BRET)

Obturation tubaire et grossesse extra-utérine

Mme Par... Suzanne, âgée de vingt-huit ans, bien réglée jusqu'en juin 1954, présente une aménorrhée de six semaines, interrompue par des métrorragies noires qui traînent, à la fin du mois d'août 1954. L'examen clinique montre un petit utérus médian et une masse dure, allongée transversalement, semblant implantée sur la corne utérine gauche. Le tout est mobile et indolore, la malade n'a présenté aucun malaise et le diagnostic posé est : malformation utérine. Une hystérogographie pratiquée le 30 septembre 1954 montre une cavité utérine sensiblement

(*) Observation n° 2 de la communication de BRET et LEGROS au Congrès de Marseille [19].

normale. Aucune trompe n'est injectée, il n'y a pas de passage péritonéal. Une biopsie de l'endomètre pratiquée le même jour (DUPERRAT, n° 51.290) montre : « Un endomètre en état folliculino-lutéinique avec un cordon œdémateux. » Le 19 octobre 1954, la malade est opérée ; on fait une salpingectomie totale pour hématosalpinx gauche, témoin d'une grossesse extra-utérine morte. La trompe droite paraît macroscopiquement saine et libre. L'examen histologique de la pièce opératoire (DUPERRAT, n°s 51.861 et 51.862) confirme le diagnostic de grossesse extra-utérine avec villosités placentaires et plusieurs adénomyomes dans la trompe.

Avec le souci d'explorer la perméabilité de la trompe restante, nous pratiquons, le 8 décembre, une hystérographie. Le résultat est le même que lors de la première hystérographie et montre une cavité utérine normale et l'absence d'injection tubaire. Le 7 janvier, une insufflation pratiquée à l'appareil de Bonnet montre une oblitération tubaire. Après diathermie, une nouvelle insufflation montre la persistance de l'oblitération le 4 mars 1955. La malade insiste pour que soit traitée une stérilité maintenant certaine.

Nous pratiquons, le 14 mars, une injection intra-utérine d'hydrocortisone ; l'injection est indolore. Les règles surviennent le 16 mars. Le 16 mai, les dernières règles sont du 16 mars ; l'utérus est gravide ; une réaction de Friedmann positive confirme le diagnostic de grossesse.

OBSERVATION N° XVI

(Docteur LEGROS)

Grossesse extra-utérine

Mme Ros... Ginette, trente ans, est adressée le 13 juillet 1956 par son médecin traitant avec le diagnostic de grossesse extra-utérine.

L'examen montre effectivement un cul-de-sac de Douglas extrêmement douloureux avec une masse latéro-utérine gauche.

La ponction du Douglas ramène du sang et confirme le diagnostic. Intervention immédiate : hématosalpinx gauche rompu siégeant sur la portion moyenne de la trompe. Salpingectomie gauche avec résection cunéiforme de l'implantation tubaire.

L'examen histologique (DUPERRAT, n° 68.544) confirme la nature gravidique de cet hématosalpinx. Suites opératoires normales.

Le 27 août 1956, hystérosalpingographie pratiquée pour vérifier la perméabilité de la trompe restante. On constate alors une oblitération de la trompe droite au niveau de l'*ostium uterinum* avec une petite injection vasculaire. Dans ces conditions, on institue un traitement par la cortisone associée aux antibiotiques.

Le 21 décembre 1956, une hystérosalpingographie de contrôle montre une injection satisfaisante de la trompe droite et sur le cliché de contrôle une image de brassage.

Le 5 novembre 1957, elle a interrompu spontanément une grossesse au terme de deux mois et demi.

Revue en avril 1958, elle présentait une grossesse normale de quatre mois et demi environ.

CONCLUSIONS

I. — La corticothérapie permet de guérir un certain nombre de cas de stérilités, mais elle ne doit pas être employée sans précautions. Rappelons qu'avant de commencer un traitement, on doit *toujours* vérifier le métabolisme des glucides par des épreuves de glycémie et d'hyperglycémie provoquée (HOET a bien mis en évidence le rôle diabétogène de la cortisone). Le régime devra être désodé strict pendant toute la durée du traitement, et on surveillera : courbe de poids et de diurèse, apparition d'œdèmes et d'hypertension, glycosurie et élévation de la glycémie.

II. — C'est sur la stérilité liée à certains syndromes endocriniens que la corticothérapie isolée a ses effets les plus spectaculaires. Le syndrome typique est l'hyperandrogénie isolée, caractérisée par des troubles des règles à type d'aménorrhée ou spanioménorrhée associés à une stérilité, une hyperpilosité souvent légère, des modifications de la cytologie vaginale (discutées par certains auteurs, les caractères les plus nets paraissent être la surcharge en glycogène et la cytolyse), et enfin une élévation du taux des stéroïdes neutres au-dessus de 10 mg avec augmentation de la fraction A de Jayle.

Ailleurs, on rencontre des formes moins caractéristiques, avec seulement des signes cliniques évocateurs, ou des signes paracliniques d'hyperandrogénie, que l'on peut retrouver associés à d'autres troubles hormonaux, en particulier l'insuffisance lutéale, à des anomalies du protéinogramme ou à des modifications du chorion endométrial.

III. — Dans les infections pelviennes aiguës, subaiguës et tuberculeuses, la corticothérapie a un double rôle : associée aux antibiotiques, elle participe au rôle curateur en permettant aux antibiotiques de franchir les barrières de sclérose et d'enkystement ; elle a également un très important rôle prophylactique dans la prévention des séquelles de stérilité par obturation.

IV. — Enfin, nous avons étudié l'utilisation de la cortisone associée aux antibiotiques dans les stérilités dues aux processus plastiques séquelles : obturation tubaire, synéchies utérines ; nous avons envisagé en outre le cas un peu spécial, mais fort intéressant, de l'obturation de la trompe restant après intervention pour grossesse extra-utérine.

V. — La corticothérapie peut être utilisée :

- soit par voie générale : isolée ou associée aux antibiotiques ;
- soit par voie locale : hydrocortisone associée aux antibiotiques en instillations tubo-utérines ou en infiltrations diverses.

VI. — Nous avons rapporté ici quelques observations où la corticothérapie nous a permis d'obtenir des grossesses après des périodes plus ou moins longues de stérilité ; il ne faudrait pas en conclure pour autant qu'elle a résolu le problème du traitement de la stérilité féminine. D'une façon générale, on peut reconnaître en toute objectivité que la corticothérapie donne des résultats appréciables dans les cas de stérilité par hyperandrogénie isolée ou associée ; dans les autres indications que nous avons envisagées, la corticothérapie intervient le plus souvent longtemps après l'accident causal et son action est alors beaucoup plus limitée.

On ne peut qu'être d'accord avec une statistique récente de FINEGOLD [32] qui, dans les mêmes indications et avec une ligne de conduite peu différente, ne trouve que 23 % de guérisons dans les stérilités qu'il a traitées par la corticothérapie. Ce pourcentage peut au premier abord paraître bien faible, mais il est déjà une importante et appréciable amélioration sur les statistiques antérieures.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LACOMME

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE*

1. ASHERMAN (J.G.). — De l'étiologie des grossesses extra-utérines. (*Gyn. Obst.*, T. 56, n° 5, 1947, p. 462.)
2. BARRIER (J.) et ELMELIK (L.). — Phlébite de la veine cave inférieure traitée par anticoagulants et corticothérapie. (*Rev. Fse Gyn. Obst.*, 53^e an., n° 2, 1958, p. 169.)
3. BAULIEU (E.). — Les hypercorticismes de l'adulte. (*Thèse*, Paris, 1956.)
4. BAULIEU (E.). — Principes techniques et résultats de l'exploration fonctionnelle des glandes corticosurrénales par les mesures des stéroïdes hormonaux. (*Rev. Praticien*, T. VIII, n° 3, 1958, p. 303.)
5. BONNET (L.). — Insufflation tubaire utéro-kymographique. (1 vol., Masson édit., 1954.)
6. BONNET (L.). — Au sujet du traitement par deux corticostéroïdes (cortisone et métacortandrachine). (*Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue Fse*, T. VII, n° 4, 1955, p. 396.)
7. BRET (A.J.). — Hyperandrogénie et grossesse. La valeur de la détermination des taux urinaires des 17-cétostéroïdes au cours de l'avortement habituel. (*Brux. Médic.*, 36, n° 27, 1956, p. 1347.)
8. BRET (A.J.). — A propos de l'hyperandrogénie. Troubles menstruels et cortisone. (*Gynaecologia*, suppl. ad vol. 144, 1957, p. 165.)
9. BRET (A.J.). — Les avortements avec hyperandrogénie. Traitement par la cortisone. (*Gynaecologia*, suppl. ad vol. 144, 1957, p. 158.)
10. BRET (A.J.) et BARDIAUX (M.). — A propos de l'avortement endocrinien : le dosage des 17-cétostéroïdes au cours de la grossesse. (*Presse Médicale*, 61^e an., n° 43, p. 891.)
11. BRET (A.J.) et BARDIAUX (M.). — De l'utilisation de la cortisone en obstétrique et en gynécologie. (*Semaine des Hôpitaux*, 31^e an., n° 13, 1955.)

(*) Nous ne citons ici que les références des articles et publications dont nous nous sommes directement servi dans l'élaboration de ce travail. Une bibliographie très complète sera trouvée dans les thèses de COHEN [26] et de HILBERT [38].

12. BRET (A.J.), BARDIAUX (M.) et HILBERT (J.). — La cortisone en gynécologie. (*Annales d'Endocrinologie*, T. 16, n° 4, 1955, p. 595.)
13. BRET (A.J.), BARRIER (J.) et DUPERRAT (B.). — Sur les anomalies congénitales de la trompe : la diverticulose tubaire. (*Rev. Fse Gyn. Obst.*, 52^e an., n° 9-10, 1957, p. 345.)
14. BRET (A.J.), BONAN (J.) et JAYLE (M.F.). — Aménorrhée avec hyperandrogénisme. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue Fse*, T. II, n° 5, 1950, p. 532.)
15. BRET (A.J.), COUPE (C.), BARDIAUX (M.) et R. LEGROS avec la collaboration de SOLLE (R.). — Les staphylococcies vaginales en dehors et au cours de la grossesse. Pathologie du post-partum et pathologie néo-natale. Prophylaxie et traitement. (*Gyn. Obst.*, T. 56, n° 4, 1957, p. 410.)
16. BRET (A.J.) et LEGROS (R.). — Tuberculose utéro-annexielle. (1 vol., Masson édit., 1956.)
17. BRET (A.J.) et LEGROS (R.). — La cortisone dans les infections pelviennes et mammaires aiguës et subaiguës. (*Presse Médicale*, 64^e an., n° 89, 1956, p. 2049.)
18. BRET (A.J.) et LEGROS (R.). — Les injections intra-tubaires d'hydrocortisone et d'antibiotiques. (*Presse Médicale*, 64^e an., n° 94, 1956, p. 2197.)
19. BRET (A.J.) et LEGROS (R.). — Synéchies utérines et grossesse. (*Communication au XVII^e Congrès de la Fédération*, Marseille, 9-12 septembre 1957 ; — *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue Fse*, T. 9, n° 4 bis, p. 496.)
20. BRET (A.J.), LEGROS (R.) et DUPERRAT (B.). — Les hémorragies dans la tuberculose utéro-annexielle. (*Rev. Fse Gyn. Obst.*, 52^e an., n° 3-4, 1957, p. 99.)
21. BRUX (J. DE). — Thromboses et exsudations fibrinoïdes dans l'histogénèse des prétendues maladies du collagène. (*Presse Médicale*, 1958, 66^e an., n° 14, p. 289.)
22. BRUX (J. DE) et RAUZY (A.). — Lésions histologiques de la tuberculose annexielle inapparente. (*Actualités Gynécologiques*, 2^e série, p. 430.)
23. BRUX (J. DE) et WENNER MANGEN (H.). — Résultats et intérêt de l'examen histologique systématique des biopsies tubaires per-opératoires et sous coéloscopie. (*Actualités Gynécologiques*, 2^e série, p. 497.)
24. CHARTIER (M.). — Infections utéro-annexielles. (*Gaz. Médic. France*, 2 octobre 1955, p. 1439.)
25. COHEN (A.). — Sur certains aspects de l'élévation des 17-cétostéroïdes chez la femme. (*Thèse Médecine*, Paris, 1957.)
26. COLLOQUES SUR LA FONCTION LUTÉALE. — Paris, 1954, 2 vol., Masson édit.
27. COLLOQUES SUR LA FONCTION TUBAIRE. — Paris, 1955, 2 vol., Masson édit.
28. DALSACE (J.). — La tuberculose génitale inapparente. (*Actualités gynécologiques*, 2^e série, p. 425.)

29. DALSACE (J.), MUSSET (R.) et NETTER (A.). — Les synéchies ou symphyses utérines. Rapport au XVII^e congrès de la Fédération, Marseille, 1957. (*Bul. Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue Fse*, T. 9, n° 1 bis, 1957, p. 166 et T. 9, n° 4 bis, 1957.)
30. DUBRULLE (P.) et CLAEYS (C.). — Place et intérêt du dosage des 17-cétostéroïdes sanguins. (*Presse médicale*, T. 63, n° 87, 1955, p. 1877.)
31. FELISAZ (G.). — Hyperandrogénie, Cortisone et Grossesse. (*Bul. Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue Fse*, T. 7, n° 4, 1955, p. 438.)
32. FINEGOLD (W.). — Cortisone and sterility. (*Fertility and Sterility*, T. VII, 1956, p. 28.)
33. FUNCK-BRENTANO (P.). — Les complications chirurgicales des avortements criminels. (*Actualités Gynécologiques*, 2^e série, p. 390.)
34. GENNES (L. DE). — Les accidents de la cortisone et de l'A.C.T.H. (*Presse Médicale*, 63^e an., n° 18, 1955, p. 359.)
35. GENNES (L. DE). — Comment traiter par cortisone et A.C.T.H.? (1 vol., Flammarion édit., 1955.)
36. GREENBLATT (R.B.), BARFIELD (W.) et LAMPROS (C.P.). — Cortisone in the treatment of infertility. (*Fertility and Sterility*, T. VII, 1956, p. 203.)
37. GRÉGOIRE (R.). — De quelques indications de la cortisone en gynécologie. (*Thèse Médecine*, Paris, 1957, n° 520.)
38. HILBERT (J.). — La cortisone en obstétrique et en gynécologie. (*Thèse Médecine*, Paris, 1956, n° 958.)
39. HURTIG (A.). — Cortisone and antibiotics for resistant pelvic infections. (*Canadian Medical Association Journal*, T. 72, 1955, p. 123.)
40. HURTIG (A.). — Cortisone and specific antibiotics for resistant pelvic infections. (*Am. J. Obst. Gyn.*, juin 1957, vol. 73, n° 6, p. 1183.)
41. JULIEN (J.). — L'action physiologique de la cortisone. (*Thèse Médecine*, Paris, 1956, n° 1.027.)
42. LABADIE (P.). — Modalités biochimiques de l'hypercorticisme gravidique. (*Gyn. Obst.*, T. 56, n° 1, 1957, p. 1.)
43. LABADIE (P.). — Données récentes sur la physiologie cortico-surrénale. (*Rev. Praticien*, T. VI, n° 29, 1956, p. 3246.)
44. MAGNIN (P.) et FOURNIÉ (G.). — Une cause intéressante d'avortement: les scléroses vasculaires de l'endomètre. (*Gyn. Obst.*, T. V, n° 3, 1956, p. 324.)
45. MASCHI (M.). — Sur 6 cas d'aménorrhée avec hyperandrogénie. (*Thèse Médecine*, Paris, 1954.)
46. MIGLIAVACCA (A.). — La cortisone en gynécologie. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue Fse*, T. 2, n° 4 bis, 1950, p. 216.)

47. MORICARD (R.) et FOURMON (J.). — Modifications du frottis vaginal chez la femme castrée après injection de benzoate d'œstradiol. Absence de spécificité des critères d'action progestinique et incertitudes sur la notion de surcharge œstrogénique. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue Fse*, T. VIII, n° 2, 1956, p. 156.)
48. MORICARD (R.) et MORICARD (F.). — Problèmes anatomo-cliniques posés par les tuberculoses utérines. (*Actualités Gynécologiques*, 2^e série, p. 413.)
49. MORIN (P.). — Tuberculose génitale de la femme. (*E.M.C. : Gynécologie*, 490, A 10, 50, 70.)
50. MORIN (P.), ORCEL (L.) et FILLOUX (J.). — Les endométrites subaiguës et chroniques latentes non spécifiques. Leur retentissement sur la maturation de l'endomètre. (*Rev. Fse Gyn. Obst.*, 52^e an., 1957, n° 5-6, p. 154.)
51. NETTER (A.). — Gynécologie. (1 vol., Flammarion édit.)
52. NETTER (A.). — Comment traiter les aménorrhées ? (1 vol., Flammarion édit., 1955.)
53. NETTER (A.). — La cortisone dans la stérilité par insuffisance lutéale. (III^e Réunion des Endocrinologues de Langue Française, 1955.)
54. NETTER (A.), LAMBERT (A.) et ASCHEIM (P.). — Etudes sur l'insuffisance lutéale : le traitement de certaines de ses formes par la cortisone. (*Gyn. Obst.*, T. 54, n° 5, 1955, p. 574.)
55. NETTER (A.), LAMBERT et LUMPROSO. — Hyperandrogénie, stérilité et insuffisance lutéale : leur guérison par la cortisone. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue Fse*, T. VII, n° 3, 1955, p. 279.)
56. NETTER (A.), MUSSET (R.), LAMBERT (A.), SALOMON (Y.) et MONTBAZET (G.). — Symphyse endo-utérine tuberculeuse : un syndrome anatomo-clinique et radiologique caractéristique. (*Gyn. Obst.*, T. 54, n° 1, 1955, p. 19.)
57. NUOVO (V.). — Cytolysis. (*The Inter Society Cytology Council*, Augusta Georgia, 14 November 1957.)
58. NYIRI et KOSTYA. — Taux des 17-cétostéroïdes dans les inflammations péri-utérines. (*Zentralbl. für Gyn.*, 16 février 1957, p. 250.)
59. PALMER (R.). — Les adhérences pelviennes comme cause de stérilité (diagnostic et traitement). (*Rev. Fse Gyn. Obst.*, 51^e an., 1956, n° 11-12, p. 383.)
60. PALMER (R.). — Enseignements de la coéloscopie dans les tuberculoses génitales latentes chez la femme. (*Actualités Gynécologiques*, 2^e série, p. 442.)
61. PIGEAUD (H.). — Physiologie obstétricale. (1 vol., Masson édit., 1953.)
62. PUNDEL (J.P.). — Les frottis androgéniques (colloques sur les critères morphologiques de la fonction androgène). (*Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. Obst.*, T. 25, n° 1, 1955, p. 34.)
63. PUNDEL (J.P.). — Acquisitions récentes en cytologie vaginale hormonale. (1 vol., Masson édit., 1957.)

64. ROBERT (H.G.). — Complications tardives des avortements volontaires. (*Actualités Gynécologiques*, 2^e série, p. 404.)
65. ROBERT (H.G.). — Les péritonites aiguës d'origine génitale et les pyosalpinx compliqués. (*Rev. Praticien*, T. II, n° 2, 1953, p. 79.)
66. SIRBU (P.), COMAN (Al.) et VEXLER (E.). — Considérations cliniques sur 20 cas de synéchies utérines. (*Gyn. Obst.*, T. 56, n° 5, 1957, p. 520.)
67. TAYLOR et SNOW. — Adrenal virilism in the female child and adult. (*Am. J. Obst. Gyn.*, vol. 67, n° 6, p. 1307.)
68. WILLS. — Cortisone and tetracycline in chronic recurrent pelvic inflammatory disease. (*Obst. and Gyn.*, T. VII, 1956, p. 689.)
69. WOLF (S.). — Accidents digestifs graves de la thérapeutique hormonale par A.C.T.H. et cortisone. (*Thèse Médecine*, Paris, 1952, n° 1.074.)
70. GENNES (L. DE), BRICAIRE (H.) et MOUSSALAM (F.). — Activité lutéale et frottis vaginaux. (*Presse Médicale*, 66^e an., n° 25, 1958, p. 559.)

